

Die Effektivität und Sicherheit von Gelatinelösungen zur
Volumentherapie
- ein systematisches Review

Dissertation

zur Erlangung des akademischen Grades

doctor medicinae

(Dr. med.)

vorgelegt dem Rat der Medizinischen Fakultät
der Friedrich-Schiller-Universität Jena

von Claudia Möller

geboren am 04.10.1991 in Ilmenau

Gutachter

1. Prof. Dr. med. Thea Koch, Dresden
2. apl. Prof. Dr. Michael Hartmann, Jena
3. PD Dr. med. Christiane S. Hartog, Jena

Tag der öffentlichen Verteidigung: 05.03.2019

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

BfARM	Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
BSE	Bovine spongiforme Enzephalopathie
ESICM	European Society of Intensive Care Medicine
GRADE	Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation
HES	hydroxyethyl starch
kDa	Kilodalton
MFG	modified fluid gelatin
NaCl	Natriumchlorid
non-RCT	nonrandomized controlled trial
RCT	randomized controlled trial
RIFLE	Risk – Injury – Failure – Loss – ESRD (End Stage Renal Disease)
RR	relatives Risiko
SHT	Schädel-Hirn-Trauma
ULG	urea-linked gelatin

INHALTSVERZEICHNIS

1 ZUSAMMENFASSUNG	1
2 EINLEITUNG.....	2
2.1 DIE KRISTALLOID-KOLLOID-KONTROVERSE	3
2.2 EMPFEHLUNGEN ZUR (KOLLOIDALEN) VOLUMENTHERAPIE	4
2.3 GELATINE IN DER VOLUMENTHERAPIE	5
2.3.1 HISTORIE.....	5
2.3.2 HERSTELLUNG	5
2.3.3 EIGENSCHAFTEN	6
2.3.4 NEBENWIRKUNGEN.....	7
2.3.5 KLINISCHE VERWENDUNG	8
3 ZIELE DER ARBEIT.....	10
4 PUBLIZIERTE ORIGINALARBEIT	11
How safe is gelatin? A systematic review and meta-analysis of gelatin-containing plasma expanders vs crystalloids and albumin. Moeller C, Fleischmann C, Thomas-Rueddel D, Vlasakov V, Rochweg B, Theurer P, Gattinoni L, Reinhart K, Hartog CS. J Crit Care. 2016 Oct;35:75-83	
5 DISKUSSION	12
5.1 STÄRKEN UND LIMITATIONEN DER ARBEIT	16
6 SCHLUSSFOLGERUNG	17
7 LITERATUR- UND QUELLENVERZEICHNIS	18
8 ANHANG.....	29
8.1 DANKSAGUNG	29
8.2 EHRENWÖRTLICHE ERKLÄRUNG	30

1 ZUSAMMENFASSUNG

Gelatinelösungen sind weitverbreitete kolloidale Plasmaersatzlösungen, welche in der Behandlung von Hypovolämie zum Einsatz kommen. Bisher wurde ihr Risiko-Nutzen Profil unzureichend evaluiert.

Ziel der hier vorliegenden Arbeit ist es, mittels systematischer Literaturanalyse die Sicherheit und Effektivität von Gelatinelösungen zu beurteilen. Dafür wurden Nebenwirkungen von Gelatinelösungen im Vergleich zu Albumin oder Kristalloiden sowohl in randomisierten als auch nicht-randomisierten Studien und Tierstudien untersucht. Zu diesem Zweck wurde eine systematische Recherche in multiplen Datenbanken vorgenommen.

Neben dem Risiko für Bias der einzelnen Studien wurde die Stärke der Evidenz in RCTs mit Hilfe der GRADE Einteilung und in nicht-randomisierten Studien (non-RCTs) mit Hilfe der Newcastle-Ottawa Scale for observational studies beurteilt.

Es wurden 60 Studien eingeschlossen, darunter 30 RCTs, 8 non-RCTs und 22 Tierstudien. Nach Gelatinegabe betrug das relative Risiko (RR) für Sterblichkeit 1.15 (95% Konfidenzintervall, 0.96-1.38); 1.10 (0.86-1.41) für den Erhalt von allogenen Blutprodukten; 1.35 (0.58-3.14) für akutes Nierenversagen und 3.01 (1.27-7.14) für Anaphylaxie. Nicht-randomisierte Studien mit einem geringen Risiko für Bias zeigten eine erhöhte Inzidenz für Krankenhaussterblichkeit, akutes Nierenversagen oder die Notwendigkeit einer Nierenersatztherapie während der Gelatinebehandlung. Zwischen 17% und 31% der verabreichten Gelatine wurde extravaskulär gespeichert. Das mittlere Kristalloid-Kolloid-Verhältnis betrug 1,4 : 1.

Zusammenfassend kann festgestellt werden, dass die Anwendung von Gelatinelösungen die Sterblichkeit nicht verbessert und keinen signifikanten Volumenvorteil mit sich bringt. Dagegen ist das Risiko für Anaphylaxie erhöht und es besteht ein Trend in Richtung erhöhter Mortalität, akutem Nierenversagen und Blutungskomplikationen. Gelatine wird ebenso wie Hydroxyäthylstärke, ein anderes kolloidales Plasmaersatzmittel, extravaskulär aufgenommen. RCTs, in denen Gelatinelösungen gegenüber Kristalloiden oder Albuminlösungen mit einer ausreichend großen Fallzahl und Nachbeobachtungsdauer untersucht werden, fehlen. Bis solche Studien vorliegen, sollte auf die klinische Verwendung von Gelatinelösungen verzichtet werden, da sicherere und kosteneffektivere Alternativen bestehen.

2 EINLEITUNG

Bei der Behandlung einer Hypovolämie stehen prinzipiell zwei Klassen von Flüssigkeiten zur Verfügung: Kristalloide oder Kolloide.

Zu den Kristalloiden gehören Glucose- und Elektrolytlösungen, welche im Vergleich zum Plasma iso-, hypo- oder hyperton sein können. Sie gelangen durch die vaskuläre endotheliale Membran und verteilen sich gleichmäßig im Extrazellularraum (Grocott und Hamilton 2002). Die 0,9%ige NaCl-Lösung, auch als physiologische Kochsalzlösung oder normal saline bezeichnet, gehört zu den isotonen Lösungen. Der intravaskuläre Volumeneffekt beträgt nur 1/4 bis 1/3 des eingesetzten Volumens. Eine Infusion von 0,9%iger NaCl-Lösung kann zu Hypernatriämie und einer hyperchlorämischen Azidose führen (Vincent 1991).

Alternativen zur physiologischen Kochsalzlösung stellen sogenannte balancierte Lösungen dar. Diese enthalten Zusätze von Calcium, Kalium, Magnesium, Laktat oder Azetat, um sich der menschlichen Plasmazusammensetzung anzugleichen und eine Dilutionsazidose zu vermeiden (Grocott und Hamilton 2002).

Kolloide sind Makromoleküle mit einem Molekulargewicht über 10 000 Dalton. Aufgrund ihres hohen Molekulargewichts ist ihre Fähigkeit durch Zellmembranen zu diffundieren limitiert. Man geht deshalb davon aus, dass sie hauptsächlich intravaskulär verbleiben. Durch ihre Eigenschaft der Wasserbindung üben sie einen kolloid-osmotischen Druck aus (Grocott und Hamilton 2002, Striebel 2014). Je höher dieser ist, desto größer ist die initiale Volumenexpansion (Mitra und Khandelwal 2009b). Jedoch sind die Mechanismen des transkapillären Flüssigkeitsaustauschs bis heute ungeklärt. Die simple Vorstellung einer Siebfunktion der kapillären Membran gilt heute als überholt. Der Austausch von Molekülen wird auch durch die Glykokalyx sowie mehrere aktive Transportsysteme reguliert (Woodcock und Woodcock 2012).

Es werden zwei Arten von Kolloiden unterschieden: das natürlich vorkommende Albumin und künstliche Kolloide wie Dextran, HES und Gelatine. Als Trägerlösungen der Kolloide können Glucose, normal saline oder balancierte Lösungen fungieren (Grocott und Hamilton 2002).

2.1 DIE KRISTALLOID-KOLLOID-KONTROVERSE

Obwohl ein weitläufiger Konsens über die Bedeutsamkeit der Volumentherapie vorherrscht, besteht eine anhaltende Debatte über die Wahl der einzusetzenden Flüssigkeit. Diese geht auf das sogenannte Kolloid-Paradigma zurück. Es besagt, dass Kolloide den kristalloiden Lösungen überlegen sind, da sie den kolloidosmotischen Druck erhöhen und intravaskulär verbleiben (Bayliss 1920). Demnach müssten Kristalloide für einen ähnlichen hämodynamischen Effekt in einem 3-4-fach höheren Volumen eingesetzt werden (Woodcock und Woodcock 2012).

Neuere Studien zeigten jedoch, dass das Kristalloid-Kolloid-Volumenverhältnis nur 1 - 1,4 zu 1 beträgt und dass es keinen Unterschied im endgültigen Volumenbedarf für eine definitive hämodynamische Stabilisierung gibt (Finfer et al. 2004, Wills et al. 2005, Brunkhorst et al. 2008, Myburgh et al. 2012, Perner et al. 2012). Ein weiterer Aspekt der gegen den Einsatz von Kristalloiden angeführt wird, ist die Gefahr der Volumenüberlastung und der Ausbildung von Gewebeödemen als Folge der infundierten Volumina und der Verteilung im Extrazellulärraum (Grocott und Hamilton 2002). Diese Bedenken wurden in intensivmedizinischen Studien relativiert, in denen kein Unterschied zwischen Kolloiden und Kristalloiden bei der Entwicklung eines Lungenödems bestand (Grocott und Hamilton 2002, Finfer et al. 2004, Verheij et al. 2006, Brunkhorst et al. 2008, van der Heijden et al. 2009).

Kolloide sind zudem weniger kostengünstig als Kristalloide (Collins 1996, Grocott und Hamilton 2002).

In früheren Meta-Analysen wiesen weder Kristalloide noch Kolloide hinsichtlich der Sterblichkeit eine eindeutige Überlegenheit auf (Alderson et al. 2002, Gattas et al. 2013, Perel et al. 2013). Erst die jüngsten RCTs, die Hydroxyäthylstärke bei septischen Patienten mit Kristalloiden verglichen (Brunkhorst et al. 2008, Perner et al. 2012), fanden eine erhöhte Langzeitsterblichkeit nach 90 Tagen, eine vermehrte Inzidenz von Nierenversagen und einen erhöhten Bedarf an Blutprodukten. Eine neuere Meta-Analyse (Zarychanski et al. 2013) zeigte eine erhöhte Sterblichkeit und ein erhöhtes Risiko für Nierenversagen nach HES. Zu klären wäre, ob dieses Nebenwirkungsspektrum auch für Gelatine gilt.

2.2 EMPFEHLUNGEN ZUR (KOLLOIDALEN) VOLUMENTHERAPIE

Die Surviving Sepsis Campaign Guidelines empfehlen die initiale Gabe von Kristalloiden bei Patienten mit schwerer Sepsis oder septischen Schock. Bei großen benötigten Kristalloidvolumina sollte eine zusätzliche Albumingabe in Erwägung gezogen werden (Dellinger et al. 2013, Levy et al. 2018). HES ist bei Sepsis nicht einzusetzen (Reinhart et al. 2012, Dellinger et al. 2013).

Die Taskforce der European Society of Intensive Care Medicine (ESICM) empfahl bei Patienten mit Schädel-Hirn-Trauma Humanalbumin nicht einzusetzen, auch synthetische Kolloide sollten bei SHT, Schlaganfall und Subarachnoidalblutung vermieden werden. Außerdem wurde die Empfehlung ausgesprochen, außer im Rahmen klinischer Studien, neuere HES-Präparate bei Patienten mit erhöhtem Risiko für Nierenversagen nicht mehr zu verabreichen, (Reinhart et al. 2012). Nach der Veröffentlichung großer intensivmedizinischer RCTs, die Nebenwirkungen von HES nachwiesen, entschied die Europäische Arzneimittel-Agentur 2013, dass HES bei kritisch kranken oder septischen Patienten sowie bei Patienten mit Verbrennungen nicht mehr eingesetzt werden darf. HES kann jedoch weiterhin bei Hypovolämie durch akutem Blutverlust verabreicht werden, wenn eine alleinige Kristalloidgabe nicht ausreicht (EMA 2013). Die Taskforce der ESICM spricht sich dafür aus, Gelatine bei Patienten mit einem Risiko für Nierenversagen oder Blutungsgefahr nur im Rahmen klinischer Studien zu verwenden (Reinhart et al. 2012).

2.3 GELATINE IN DER VOLUMENTHERAPIE

2.3.1 HISTORIE

Durch die vielen Schwerverletzten während des ersten Weltkrieges stieg die Nachfrage nach Blutersatz drastisch an.

1915 wurde daraufhin erstmals über den Einsatz von Gelatinelösungen am Menschen berichtet, als Bluttransfusionen potentiell gefährlich und schwierig waren. Hogan empfahl die Verwendung von Gelatinelösungen bei der Behandlung von moribunden, hypovolämischen Patienten, denn er sah darin eine wirksame und ungefährliche Alternative. Im zweiten Weltkrieg rückte der Einsatz von Gelatine zur Volumentherapie erneut in den Fokus des Interesses (Hogan 1915). Zu dieser Zeit veranschaulichten mehrere Studien die erfolgreiche Verwendung von Gelatinelösungen (JACOBSON und SMYTH 1944, Greaves 1949) und in den Nachkriegsjahren wurden dann weitere Gelatineprodukte entwickelt (Saddler und Horsey 1987).

Bis Ende der 1970er Jahre waren keine Phase II- und III-Studien notwendig, um die Effizienz und Sicherheit eines neuen Medikaments zu beweisen (Ziporyn 1985). Daher reichte eine Registrierung der Gelatinepräparate aus, um sie auf den Markt zu bringen und für die klinische Verwendung freizugeben. In den USA wurden Gelatinelösungen jedoch 1978 wegen Blutungskomplikationen vom Markt genommen (FDA 1998).

2.3.2 HERSTELLUNG

Gelatine ist ein Abbauprodukt des Kollagens, welches unter anderem in Sehnen, Knorpel, Bändern und Bindegewebe vorkommt. Kollagen besteht aus einer Tripelhelix und ist wasserunlöslich (Lutz 1972). Der Umbau in wasserlösliche Gelatine wird durch mehrere Schritte erreicht. Zunächst erfolgt die hydrolytische Spaltung der Ester- und Peptidbindungen durch Zugabe von Kalziumhydroxid Ca(OH)_2 oder Säuren, anschließend das Ausschmelzen und somit Aufbrechen der Dreifachhelix in heißem Wasser (Nitschmann und Stoll 1969). Die Gelatine geht in Lösung. Allerdings sind hierfür noch weitere Um- und Abbauprozesse notwendig. So wird die Gelatine in Polypeptide gespalten und mit verschiedenen Substanzen

quervernetzt (Lutz 1972, Saddler und Horsey 1987). Heute gebräuchliche Gelatine wird entweder mit Glyoxal (Campbell et al. 1951), Bernsteinsäureanhydrid (Tourtelotte und Williams 1958) oder Hexamethylendiisocyanat (Schmidt-Thome et al. 1962) gekoppelt. Eine Übersicht über die verschiedenen Gelatinelösungen bietet Tabelle 1.

Name	Abkürzung	Entwicklung	Kopplungs- partner	Auswahl von Produktnamen
Oxypolygelatine	OPG	1951 Campbell	Glyoxal	Gelifundol®
Modifizierte oder succinylierte Gelatine	MFG	1952 Tourtelotte	Bernsteinsäure- anhydrid	Gelafundin® Gelafusal® Physiogel®
Harnstoffvernetzte oder urea-linked Gelatine	ULG	1962 Schmidt- Thomé	Diisocyanat	Haemaccel®

Tabelle 1: Übersicht über die verschiedenen Gelatinegruppen

2.3.3 EIGENSCHAFTEN

Handelsübliche Gelatinelösungen weisen eine Konzentration zwischen 3,5 - 5,5% auf (Dieterich 2001) und enthalten Moleküle unterschiedlicher Größe zwischen 30 und 35 kDa, sie liegen also als polydisperse Lösungen vor (Saddler und Horsey 1987, Mitra und Khandelwal 2009a). Aufgrund ihrer geringen Molekulargröße ist die intravasale Verweildauer mit nur 2-3 Stunden im Vergleich zu anderen Kolloiden gering (Vincent 1991, Striebel 2014). Der intravasale Volumenfülleffekt beträgt 70-80% (Vincent 1991) des eingesetzten Volumens und wird deshalb als schwach ausgeprägt betrachtet (Dieterich 2001). Die Ausscheidung von Gelatine erfolgt vorwiegend renal (Saddler und Horsey 1987). Dabei kommt es aufgrund der Fähigkeit der Wasserbindung zur erhöhten Urinausscheidung (osmotische Diurese) (Striebel 2014). Ein sehr geringer Anteil der Gelatine wird über den Darm ausgeschieden oder durch körpereigene Peptidasen eliminiert. Die Eliminationshalbwertszeit beträgt bei normaler Nierenfunktion 5-8 Stunden (Dieterich 2001).

2.3.4 NEBENWIRKUNGEN

Frühe Berichte über Gelatinelösungen postulierten deren gefahrlosen Einsatz. Die Verabreichung sei „... frei von schädlichen Nebenwirkungen“ (Hogan 1915, Lundsgaard-Hansen 1969). Im weiteren Verlauf der Forschung zeigte sich jedoch, dass Gelatinepräparate ein ähnliches Nebenwirkungsprofil wie andere künstliche Kolloide aufweisen (Barron et al. 2004, Groeneveld et al. 2011). Dies betrifft Blutungskomplikationen, Nierenversagen und Anaphylaxie sowie die extrazelluläre Speicherung (Bellmann et al. 2012), welche zu einer Symptomatik ähnlich der lysosomalen Speicherkrankheit führen kann und mit Hepatosplenomegalie, Störung der Hämatopoese und Organdysfunktion einhergeht (Auwerda et al. 2002).

Trotz des jahrzehntelangen klinischen Einsatzes von Gelatinelösungen ist die Datenlage zur Beurteilung der Sicherheit und Nebenwirkungen von geringer Qualität. RCTs weisen eine geringe Fallzahl und eine kurze Beobachtungsdauer auf (Thomas-Rueddel et al. 2012). Ein Richtwert für die Maximaldosis von Gelatinelösungen existiert nicht (Lundsgaard-Hansen und Tschirren 1978, Mitra und Khandelwal 2009a). Zudem haben sie die höchste Rate an anaphylaktoiden Reaktionen aller Kolloide (Laxenaire et al. 1994, Barron et al. 2004). Auslöser ist eine Histaminfreisetzung aus Mastzellen und basophilen Leukozyten. Auch eine Antigen-Antikörper-Reaktion wird diskutiert (Ring 1977). Gelatinelösungen können zu Gerinnungsbeeinträchtigungen und zu einem sekundären von-Willebrand-Syndrom führen (Alexander et al. 1975, De Jonge et al. 1998).

Es besteht außerdem ein Risiko für renale Nebenwirkungen. Laut Barron (Barron et al. 2004) können alle künstlichen Kolloide zu einer Beeinträchtigung der Niere führen. Kohortenstudien mit intensivpflichtigen Patienten zeigten eine dementsprechend vergleichbare Rate an Nierenversagen nach Einsatz von Gelatine und HES, welche signifikant höher war als im Vergleich zu Kristalloiden (Bayer et al. 2011). In Meta-Analysen zeigte sich bisher keine verbesserte Überlebensrate durch Gelatinelösungen im Vergleich zu Kristalloiden (Perel et al. 2013) oder Albumin (Bunn und Trivedi 2012).

Eine Übertragung der bovinen spongiösen Enzephalopathie (BSE) durch Gelatinelösungen kann grundsätzlich nicht vollständig ausgeschlossen werden, auch wenn bis heute kein Fall dieser Erregerübertragung bekannt ist (Laubenthal 1997, Dieterich 2001). Überdies besteht die Gefahr der Anreicherung von Gelatine im Körper. Allerdings ist dazu im Vergleich zu anderen Kolloiden noch wenig bekannt (Ostgaard und Onarheim 1996).

2.3.5 KLINISCHE VERWENDUNG

Die Wahl der Plasmaersatzlösungen zur Volumentherapie variiert weltweit sehr stark (Schortgen et al. 2004, Sakr et al. 2007, Finfer et al. 2010). Entscheidungen scheinen eher von wirtschaftlichen Betrachtungen, Krankenhauspolitik, lokaler Produktverfügbarkeit und persönlichen Vorlieben beeinflusst (Schortgen et al. 2004, Lira und Pinsky 2014).

Wie in den Abbildungen 1 und 2 zu sehen, demonstrierte Finfer in einer weltweiten Beobachtungsstudie die ausgeprägten Unterschiede zum einen in der Häufigkeit der Verwendung von Kolloiden, zum anderen in der Wahl der verschiedenen Kolloide (Finfer et al. 2010).

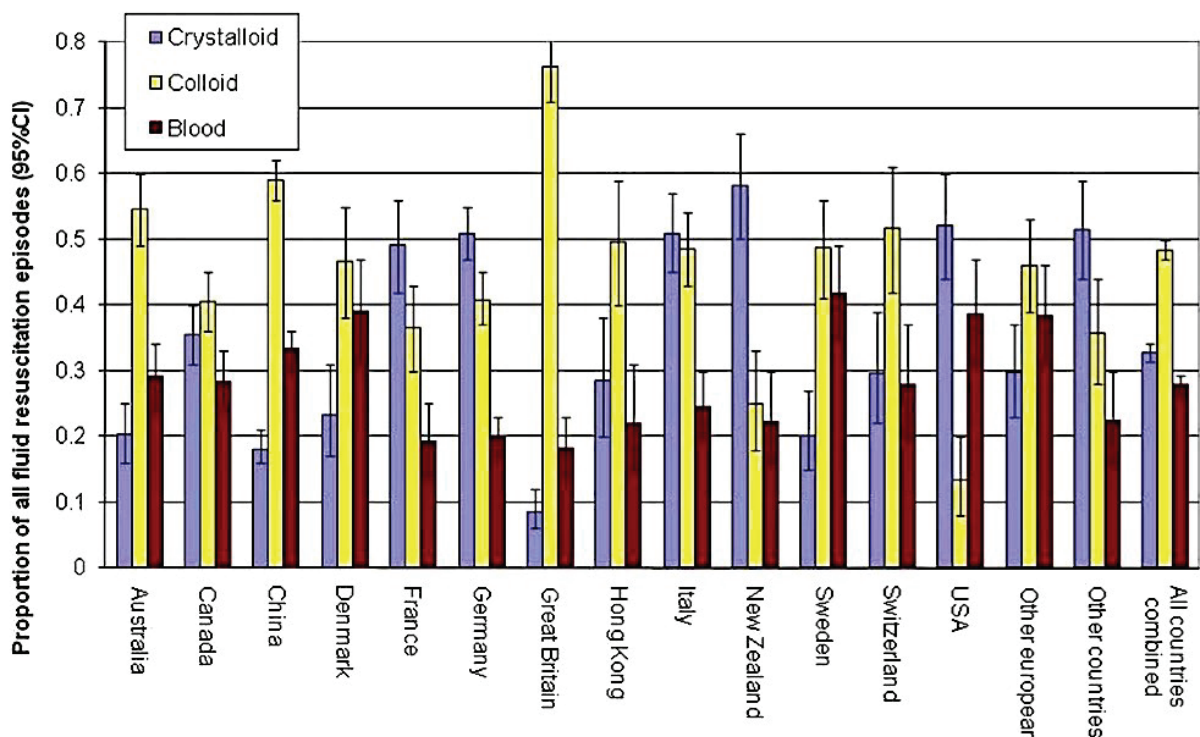


Abb. 1: Verwendung von Flüssigkeiten zur Volumensubstitution in verschiedenen Ländern in Prozent (Finfer et al. 2010)

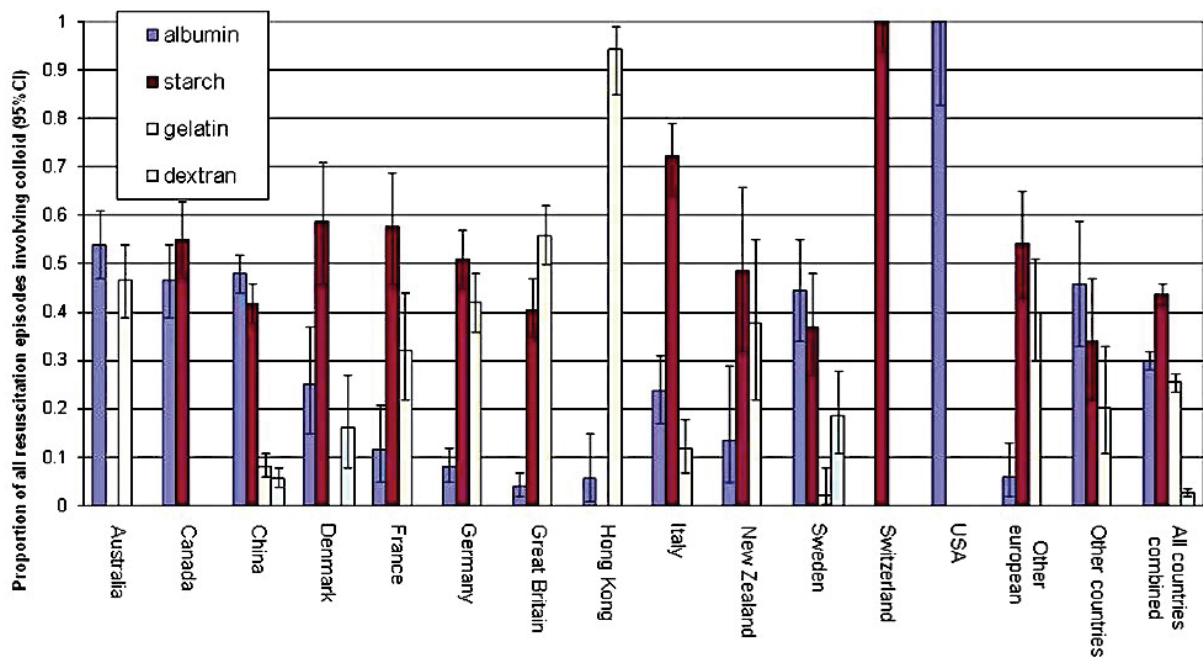


Abb. 2: Verwendung von Kolloiden zur Volumentherapie in verschiedenen Ländern in Prozent (Finfer et al. 2010)

Insgesamt werden kolloidale Lösungen gegenüber Kristalloiden bevorzugt. Gelatine ist nach HES dabei das zweithäufigste verwendete Kolloid (Finfer et al. 2010, Lira und Pinsky 2014). 2010 betrug ihr eingesetzter Anteil weltweit 25% (Finfer et al. 2010). Die Entscheidung der European Medicines Agency (2013) die Verwendung von HES zu beschränken (EMA 2013), scheint einen erhöhten Gebrauch von Gelatinelösungen verursacht zu haben. Diese Beobachtung wurde in deutschen herzchirurgischen Intensivstationen gemacht (Kastrup et al. 2013) und zeigte sich ebenfalls in gesteigerten Umsatzzahlen im Rahmen verschiedener Marktanalysen (HES market sales analysis 2016).

3 ZIELE DER ARBEIT

Obwohl Gelatinelösungen weltweit seit Jahrzehnten in der klinischen Verwendung sind, kann die aktuelle Datenlage bezüglich ihrer Effektivität und Sicherheit nur als unzureichend beschrieben werden.

Eine frühere Meta-Analyse, die RCTs bis Mai 2011 einschloss (Thomas-Rueddel et al. 2012), fand aufgrund der schlechten Qualität der Studien keine ausreichende Evidenz. Deshalb wurde in der vorliegenden Arbeit diese Meta-Analyse von RCTs aktualisiert und zusätzlich ein systematisches Review von nicht-randomisierten Studien und Tierstudien durchgeführt, um einen systematischen Überblick über Effektivität und Sicherheit von Gelatinelösungen bei der Behandlung von Hypovolämie zu geben.

Betrachtete Outcomes waren neben Sterblichkeit, auch die aus Studien mit Hydroxyäthylstärke bekannten Nebenwirkungen wie Blutungskomplikation, Nierenversagen, Anaphylaxie und extravaskuläres Uptake.

Dazu wurden ausschließlich (randomisierte und nicht-randomisierte) kontrollierte Studien berücksichtigt, die Gelatinelösungen im Vergleich zu adäquaten Kontrolllösungen (Albumin oder Kristalloide) untersuchten. HES und Dextrane weisen ein ähnliches Risikoprofil wie Gelatinelösungen auf (Barron et al. 2004, Groeneveld et al. 2011) und wurden daher als nicht adäquat betrachtet. Außerdem wurden unkontrollierte Studien, welche das extravaskuläre Uptake quantifizierten, eingeschlossen.

4 PUBLIZIERTE ORIGINALARBEIT

How safe is gelatin? A systematic review and meta-analysis of gelatin-containing plasma expanders vs crystalloids and albumin.

Moeller C, Fleischmann C, Thomas-Rueddel D, Vlasakov V, Rochweg B, Theurer P, Gattinoni L, Reinhart K, Hartog CS.

J Crit Care. 2016 Oct;35:75-83



How safe is gelatin? A systematic review and meta-analysis of gelatin-containing plasma expanders vs crystalloids and albumin ☆☆☆☆



Claudia Moeller ^{a,1}, Carolin Fleischmann ^{a,b,1}, Daniel Thomas-Rueddel ^{a,b}, Vlasislav Vlasakov ^a, Bram Rochweg ^c, Philip Theurer ^a, Luciano Gattinoni ^d, Konrad Reinhart ^{a,b,*}, Christiane S. Hartog ^{a,b}

^a Department for Anesthesiology and Intensive Care, Jena University Hospital, Jena, Germany

^b Center for Sepsis Control and Care, Jena University Hospital, Jena, Germany

^c Department of Medicine (Division of Critical Care) & Department of Clinical Epidemiology & Biostatistics, McMaster University, Hamilton, Ontario, Canada

^d Dipartimento di Fisiopatologia Medico-Chirurgica e dei Trapianti, Università degli Studi di Milano, Milan, Italy

ARTICLE INFO

Keywords:

Plasma substitutes
Colloids
Anaphylaxis
Renal insufficiency
Bleeding
Adverse effects

ABSTRACT

Gelatin is a widely used synthetic colloid resuscitation fluid. We undertook a systematic review and meta-analysis of adverse effects in randomized and nonrandomized studies comparing gelatin with crystalloid or albumin for treatment of hypovolemia. Multiple databases were searched systematically without language restrictions until August 2015. We assessed risk of bias of individual studies and certainty in evidence assessment by the Grading of Recommendations Assessment, Development, and Evaluation approach. Sixty studies were eligible, including 30 randomized controlled trials, 8 nonrandomized studies, and 22 animal studies. After gelatin administration, the risk ratios were 1.15 (95% confidence interval, 0.96–1.38) for mortality, 1.10 (0.86–1.41) for requiring allogeneic blood transfusion, 1.35 (0.58–3.14) for acute kidney injury, and 3.01 (1.27–7.14) for anaphylaxis. Well-performed nonrandomized trials found increased rates of hospital mortality and acute kidney injury or renal replacement therapy in the gelatin intervention periods. Between 17% and 31% of administered gelatin was taken up extravascularly. The mean crystalloid-to-colloid ratio was 1.4. Gelatin solutions increase the risk of anaphylaxis and may be harmful by increasing mortality, renal failure, and bleeding possibly due to extravascular uptake and coagulation impairment. Until well-designed randomized controlled trials show that gelatin is safe, we caution against the use of gelatins because cheaper and safer fluid alternatives are available.

© 2016 Elsevier Inc. All rights reserved.

1. Introduction

Gelatin is a colloid plasma substitute approved for the treatment and prevention of hypovolemia and listed by the World Health Organization as an essential medicine. As of 2010, gelatin was used in 25% of global resuscitation episodes [1]. Despite the lack of valid trial data, clinicians

may have switched to gelatin after hydroxyethyl starch (HES), another class of colloid plasma expander, was restricted by the European Medicines Agency in 2013. [2] This was seen in German cardiac surgical intensive care units (ICUs) [3] and in the sales of gelatin units which doubled those of HES in 2013 in Europe [4]; furthermore, gelatin sales increased or continued unchanged in India, China, Korea, and Japan [4].

The risk profile of gelatin may be similar to that of HES, but previous meta-analyses of randomized controlled trials (RCT) within the acute care and perioperative setting have not found differences in the risk of death [5–7] or the occurrence of adverse effects [7] after gelatin administration. However, gelatin may prolong bleeding [8,9], and the US Food and Drug Administration withdrew gelatin in 1978 because of concerns [10]. Acute kidney injury (AKI) was observed to occur more frequently in patients receiving gelatin based on observations in several cohorts of septic and surgical patients [11–13]. Gelatins also increased the risk of anaphylactoid reactions several-fold in comparison to human albumin [14]. Finally, synthetic colloids may accumulate in the body. Between 26% and 42% of administered starch is initially taken up in the extravascular compartment [15], and repeated administration led to foamy macrophages in spleen, liver, kidney, and bone marrow with worsening of organ function [16,17]. In contrast, surprisingly little is known regarding the extravascular uptake and degradation of gelatin

☆ Competing interests: Dr Gattinoni reports grants from AIFA (Agenzia Italiana del Farmaco) government agency and personal fees from KCI, BBraun, Baxter, Grifols, and Kedrion; Dr Reinhart reports other relationships with InflaRx and personal fees from Adrenomed; the other authors report no competing interests.

☆☆ Funding: This work was funded by a grant from the Center for Sepsis Control and Care at the Jena University Hospital (CF). The Center for Sepsis Control and Care is supported by the German Federal Ministry of Education and Research, FKZ: 01EO1002.

★ Author's contributions: CSH has conceived the study and is the author responsible for archiving the study files. CM, CF, and CSH drafted the manuscript. CM, CF, DTR, VV, BR, PT, and CSH developed the study design and performed data collection, analysis and interpretation of data, and revision of the paper. LG and KR interpreted data and revised the manuscript. All authors give final approval of the version to be published and agree to be accountable for all aspects of the work.

* Corresponding author at: Department of Anesthesiology and Intensive Care, University of Jena, Erlanger Allee 101, 07743, Jena. Tel.: +49 3641 9323171; fax: +49 3641 9323102.

E-mail address: konrad.reinhart@med.uni-jena.de (K. Reinhart).

¹ Both authors contributed equally to this work.

<http://dx.doi.org/10.1016/j.jccr.2016.04.011>

0883-9441/© 2016 Elsevier Inc. All rights reserved.

Table 1
Randomized controlled trials and reported outcomes

Study ID	Patients	Study fluids	Gelatin dose (mL/kg)	Mortality	Transfusion exposure	Hemostasis	AKI	Anaphylaxis	Information on external study funding and authors' potential conflict of interest
Alavi 2012 [28]	92 Cardiac surgical patients	4% Gelatin, RL, 6% HES 130/0.4	100	24 h					
Akech 2006 [57]	88 Children with severe malaria	4% MFG, 4.5% HA	44	Hospital	Event rates			Event rates	Supported by Wellcome Trust, Wellcome Trust Senior Fellowship
Dung 1999 [67]	50 Children with dengue shock syndrome	% MFG, NS, RL, 6% dextran	30	Hospital				None occurred	Supported by the Wellcome Trust, GB and BBraun, Melsungen, Germany
Fries 2004 [29, 68]*	60 Adults with elective knee replacement surgery	4% MFG, RL, 6% HES 200/0.5	18		Event rates	TEG data			Supported by Fresenius GmbH Austria and B Braun, Melsungen, Germany
Gondos 2010 [69]	200 Critically ill patients	4% Gelatin, RL, 6% HES 130/0.4	10	ICU					Supported by Fresenius Kabi, Pulsion Medical Systems, MEDIAL Inc., HUMAN BioPlazma LLC, Hungary.
Haas 2007 [34]	42 Children scheduled for elective surgery	4% MFG, 5% HA, 6% HES 130/0.4	15			TEG data			
Himpe 1991 [70]	105 Cardiac surgical patients	3.5% ULG, 3% MFG, 20% HA	20	Hospital				None occurred	
Jin 2010 [35]	36 Patients undergoing gastrectomy for gastric cancer	4% MFG, RL, 6% HES 130/0.4	30			TEG data			Shanghai Science and Technology Development Fund, China.
Karoutsos 1999 [39]	42 Patients undergoing joint replacement	3.5% MFG, 5% HA, 6% HES 200/0.6	24			TEG data			
Karanko 1987 [71]	37 Patients with hypovolemia after CABG surgery	5.5% OPG, PPS, 6% dextran 70	10					None occurred	Supported by Turku University Foundation and the Academy of Finland
Kuitunen 2007 [36, 72]*	45 Cardiac surgical patients	4% MFG, 4% HA, 6% HES 200/0.5	15		Event rates	TEG data		None occurred	
Lamke 1976 [73]	83 Patients undergoing elective surgery	3.5% ULG, NS, 5% HA, 6% HES, 6% dextran 70	14					None occurred	
Lorenz 1994 [55]	231 Patients undergoing major surgery	3.5% ULG, RL	7					Event rates	Supported by Ciba-Geigy Zyma, Munich-Nyon; SK Beecham Pharma, Munich; Behringwerke AG, Marburg/Lahn.
Mittermayr 2007 [37]	61 Patients with major orthopedic surgery	4% MFG, RL, 6% HES 130/0.4	35		Event rates	TEG data			Supported by Fresenius, Pharma Austria GmbH, Graz, Austria, and B. Braun, Austria
Ngo 2001 [56]	222 Children with dengue shock syndrome	3% MFG, RL, NS, 6% dextran 70	20–40	Hospital				Event rates	Supported by The Wellcome Trust
NNITG 1996 [74]	776 Preterm babies	4% MFG, dextrose 10% or dextrose saline	30	2 y					Supported by EC funds (concerted action)
Parker 2004 [75]	396 Patients with major orthopedic surgery	4% MFG, NS	7	30 d	Event rates				Supported by B. Braun Medical
Schramko 2010 [38]	45 Cardiac surgical patients	4% MFG, RA, 6% HES 130/0.4	28		Event rates	TEG data			Supported by government grant
Scott 1995 [76]	93 Cardiac surgical patients	3.5% ULG, Plasma-Lyte, 4.6% HA	13		Event rates				
Soares 2009 [30]	40 Patients with cardiac surgery without CPB	4% MFG, NS	12	30 d	Event rates			Event rates	
Stockwell 1992 [77]	475 Critically ill patients	3.5% ULG, 4.5% HA	44	ICU				Event rates	
Stoddart 1996 [78]	30 Neonates undergoing surgery	3.5% ULG, 4.5% HA	25					None occurred	
Tollofsrud 1995 [79]	40 Cardiac surgical patients	3.5% ULG, RA, 4% HA, 6% dextran 70	30	24 h					Supported by the Anders Jahre's Fund for the Promotion of Science
Topcu 2012 [80]	75 Patients with major orthopedic surgery	4% MFG, RL, 6% HES 130/0.4	36			TEG data			
Upadhyay 2005 [31]	60 Children with septic shock	3.5% ULG, NS	30	ICU				Event rates	
van der Heijden 2009 [33]	48 Critically ill patients	4% MFG, NS, 5% HA, 6% HES	20	ICU					Supported by B. Braun

Table 1 (continued)

Study ID	Patients	Study fluids	Gelatin dose (mL/kg)	Mortality	Transfusion exposure	Hemostasis	AKI	Anaphylaxis	Information on external study funding and authors' potential conflict of interest
Verheij 2006 [32]	67 Patients undergoing CABG and major vascular surgery	4% MFG, NS, 5% HA, 6% HES	26	ICU					Supported by from B. Braun
Volta 2007 [81]	36 Patients with elective colorectal surgery	3.4% ULG, RL, 6% HES 130/0.4	13						Supported by Fondazione della Cassa di Risparmio di Ferrara, and the Italian Ministry of the University and Research
Wahba1996 [82]	20 Cardiac surgical patients	3.5% ULG, RL	57	Hospital				None occurred	
Wu 2001 [83]	34 Emergency room patients with hypovolemic shock	4% MFG, RL	14	Hospital					

CPB indicates cardiopulmonary bypass; CABG, coronary artery bypass graft; OPG, oxypolygelatin; HA, human albumin; PPS, plasma protein solution; NS, normal saline; RL, Ringer's lactate; RA, Ringer's acetate; TEG, thromboelastography data with different devices, outcomes from RCTs on hemostasis see Supplementary Table 2.

* Multiple reports of the same trial.

[18]. Therefore, we systematically reviewed the evidence from randomized as well as nonrandomized trials and animal studies on mortality, bleeding, kidney failure, anaphylaxis, and extravascular uptake to present what is known and to describe the need for future research.

2. Methods

2.1. Search strategy

We searched Medline, Embase, Cochrane Central Register, Google Scholar, Gray Literature, German National Library for dissertations, and the Pharmacovigilance Database of the German Federal Institute for Drugs and Medical Devices (BfArM). Unpublished trials were sought through ClinicalTrials.gov and the International Clinical Trials Registry Platform. Non-English-language trials were searched for in Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde, African Journals Online, African Index Medicus, Index Medicus for the Eastern Mediterranean Region, World Health Organization Library Information System, Index Medicus for the South-East Asian Region, Indian Medical Journals, MedCarib, and Western Pacific Region Index Medicus. Gray literature was identified by searching relevant sections of the Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health Gray Matters checklist. The search included studies from 1955 until August 2015 (Supplementary Table 1).

We included randomized and nonrandomized controlled trials that enrolled adults and children to receive fluid therapy in hypovolemia with gelatin compared with crystalloids or albumin solutions and which reported data on the outcomes specified below. Synthetic colloids such as HES or dextran were excluded as comparators because they have a similar risk profile as gelatin solutions. We also included animals studies and uncontrolled studies which reported the extravascular uptake of gelatin. Included gelatin solutions were urea-linked gelatin (ULG), also called *polygeline* [19]; modified fluid gelatin (MFG) or succinylated gelatin [20]; and oxypolygelatin [21]. We excluded case reports; studies on paracentesis, plasma exchange, pseudoproteinuria, venovenous hemodiafiltration, rheology, and immunomodulation; and studies by the Boldt group [22].

2.2. Risk of bias and certainty in evidence assessment

Individual study risk of bias was assessed using the Cochrane risk of bias tool for RCTs [23]. Observational studies were assessed by the Newcastle-Ottawa Scale for observational studies [24] based on representativeness of the exposed cohort, selection of the nonexposed cohort, ascertainment of exposure, demonstration that the outcome of interest was not present at the start of the study, the comparability of the cohorts on the basis of the design or analysis, outcome assessment methods, and the adequacy of follow-up. A nonrandomized study meeting at least 8 of

9 criteria was defined as a well-performed, high-quality study. For each of the outcomes which were pooled and meta-analyzed, we independently rated the overall certainty of evidence using the Grading of Recommendations Assessment, Development, and Evaluation approach [25].

2.3. Data collection

From eligible trials, we collected data including patient or participant characteristics, type of study fluids and fluid dose, mortality, transfusion exposure, hemostasis, AKI assessed by RIFLE stage [26] or need for renal replacement therapy (RRT), anaphylaxis or extravascular uptake (ie, histopathological evidence, uptake of labeled markers, levels of hydroxyproline, an amino acid which is specific to gelatin [27] or estimated elimination deficit calculated as the difference between the total administered volume minus the combined volumes of gelatin persisting in plasma and excreted via the urine). We included animal studies if they measured glomerular filtration rate, renal plasma flow, or neutrophil gelatinase-associated lipocalin as surrogate parameters for kidney injury. The crystalloid-to-colloid ratio was determined from cumulative fluid volumes in included RCTs.

2.4. Data analysis

In duplicate and independently, reviewers abstracted data from primary studies. For multiple reports of the same trial, we collated all data into a single study. Dichotomous outcomes from RCTs were reported as pooled risk ratios (RRs) and 95% confidence intervals (CIs) using a Mantel-Haenszel random-effects model; funnel plots assessed publication bias (RevMan 5.3 software, Cochrane Collaboration). Statistical heterogeneity was assessed by the I^2 statistic (values >50% suggest significant statistical heterogeneity) and visual inspection. Studies with no events were excluded from the pooled estimate. Subgroup analysis was performed examining critically ill patients and elective surgical patients separately. Sensitivity analyses were performed for crystalloid and albumin comparators.

Data from nonrandomized and animal studies as well as data for other relevant outcomes for which RCT data were not available were presented qualitatively in tabular and narrative summaries without pooling. Crystalloid-to-colloid ratios were determined from total administered volumes by calculating the mean and standard deviation.

3. Results

3.1. Search results

The combined searches yielded 3888 records, of which 1546 records remained after removal of duplicates. After 2-stage screening, 60

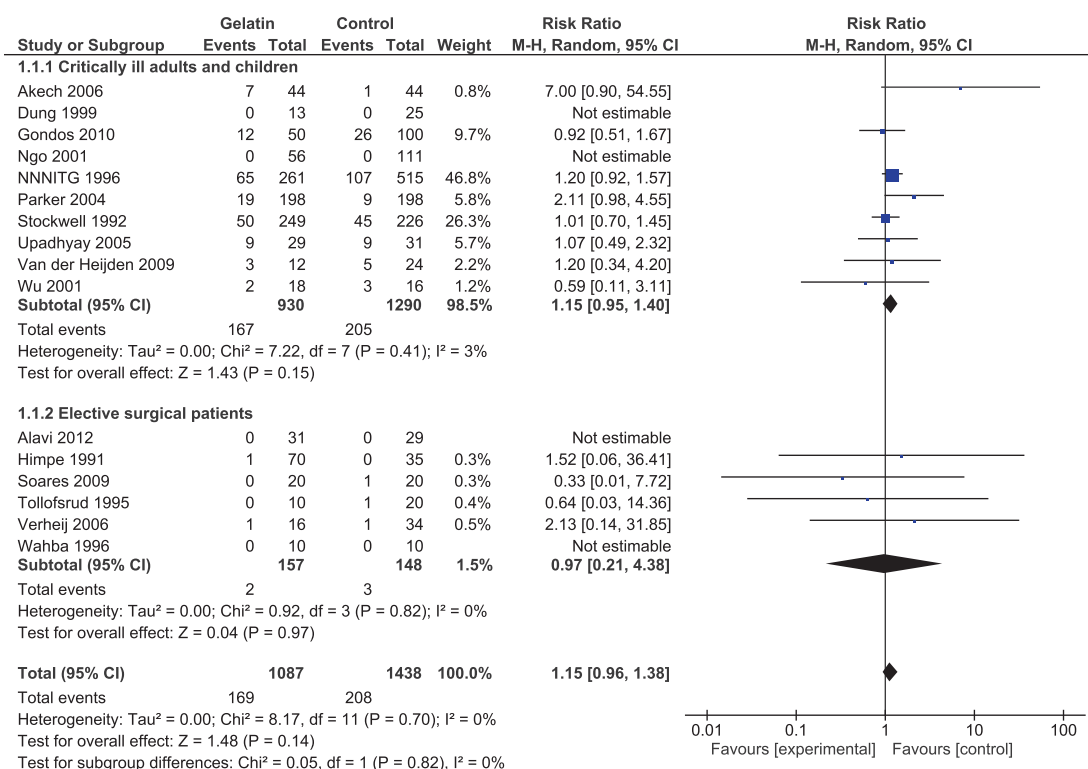


Fig. 1. Meta-analyses. Mortality in patients receiving gelatin fluids vs albumin or crystalloid solutions. M-H indicates Mantel-Haenszel.

articles were included in the final analysis. Among these, 30 were RCTs, 8 were nonrandomized trials, and 22 were animal studies (Supplementary Fig. 1). Nine authors were contacted for further clarification, and additional data from 3 authors were used in this review.

3.2. Evidence from RCTs

Thirty RCTs with 3629 patients and conducted between 1976 and 2012 were included and are described in Table 1. Eighteen RCTs (60%) adequately generated random sequence, 10 (33%) adequately

concealed allocation, and 7 (23%) blinded participants and outcome assessors (Supplementary Fig. 2). Twenty RCTs were performed in surgical patients (1 in trauma surgery, 9 in cardiac surgery, and 10 in other elective surgical procedures). Three RCTs were performed in critically ill patients. Seven RCTs were performed in children (4 in children with severe infections or septic shock, 2 in pediatric surgery, and 1 in preterm babies). Sources of funding or potential conflict of interest were declared in 16 RCTs; 8 RCTs received industry support. Studies enrolled a median sample size of 41 patients (interquartile range, 30–99). Only 2 RCTs had follow-up periods 30 days or longer; in 22 RCTs, the

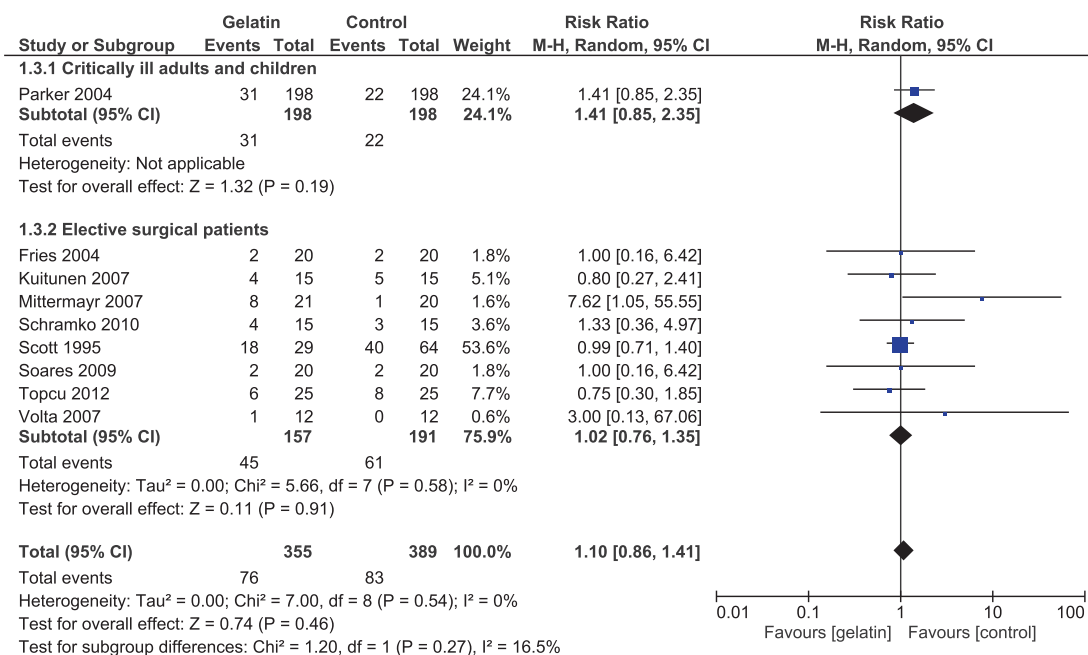


Fig. 2. Meta-analyses. Exposure to allogeneic blood transfusion in patients receiving gelatin fluids vs albumin or crystalloid solutions.

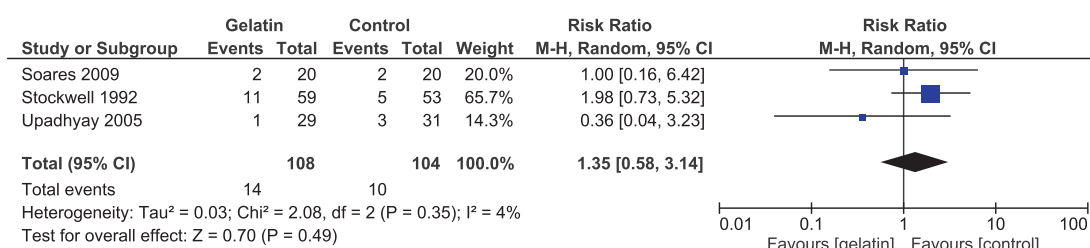


Fig. 3. Meta-analyses. Acute kidney injury in patients receiving gelatin fluids vs albumin or crystalloid solutions.

observation period was 24 hours or less. The ratios of administered volumes in gelatin vs crystalloid groups could be determined from 6 RCTs [28–33], and the mean crystalloid-to-colloid ratio was 1.44 ± 0.31 .

For those receiving gelatin, the RR of mortality was 1.15 (95% CI, 0.96–1.38; 16 RCTs, 2525 patients), the RR for requiring allogeneic blood transfusion was 1.10 (0.86–1.41; 8 RCTs, 744 patients), and the RR for AKI was 1.35 (0.58–3.14; 3 RCTs, 212 patients). The RR for anaphylaxis was 3.01 (1.27–7.14; 3 RCTs, 606 patients) (Figs. 1–4). Eight RCTs reported on hemostasis parameters; 6 of these [29,34–38] described increased hypocoagulation in the gelatin group with reduced clot buildup or clot firmness compared with the control group, whereas 1 study [39] reported increased hypercoagulation in the gelatin compared with albumin group and another found no differences between groups [40] (Supplementary Table 2). Sensitivity analysis showed no change in the effect on mortality or risk for requiring allogeneic blood transfusions depending on whether studies used an albumin or crystalloid control group or whether they were performed in pediatric or adult patients (Supplementary Fig. 3A–C). Certainty in evidence was low for estimates on mortality and transfusion exposure and very low for AKI and anaphylaxis (Supplementary Table 3). Funnel plots did not indicate the presence of reporting bias (Supplementary Fig. 4).

3.3. Evidence from nonrandomized trials

Eight nonrandomized trials were included (Table 2). Five observational clinical studies (10,827 patients) in sepsis, cardiac surgery, and ICU patients [11–13,41,42] provided data on renal failure or mortality. Four of these studies [11–13,41] were prospective sequential intervention studies which compared gelatin fluid treatment periods with periods in which crystalloids were used. One of these studies [42] randomized ICU patients to either colloid or crystalloid fluid therapy and provided postrandomization subgroups of patients receiving only 1 fluid type. Risk of bias is shown in Supplementary Table 4. Mortality was reported in 4 trials (9257 patients). One trial with 6478 cardiac surgical patients identified an increased risk for hospital mortality in the gelatin period (OR = 1.72, 1.15–2.58, $P = .008$, low risk of bias) [11].

The other trials found no difference between groups [12,13,42]. Renal failure was reported in 4 trials (9403 patients, low risk of bias). All of these trials reported significantly increased risks for renal failure in the gelatin period: In patients with sepsis, the OR for AKI was 3.65 (1.81–7.35, 346 patients) [12] and 1.85 (1.31–2.62, 1046 patients) [13], respectively; in critically ill patients, the OR for incidence of injury and failure class of RIFLE stages was 0.52 (0.37–0.75) when gelatin was abolished [41]; and in cardiac surgical patients, the OR for new need of RRT was 2.75 (1.84–4.14) [11].

Elimination deficit was reported in 3 uncontrolled cohort trials [43–45] (37 subjects); it ranged from 17% to 31% of administered gelatin volume [44,45]. In addition, the third study in anuric patients who required hemodialysis [43] found that, 7 days following infusion, no gelatin was detectable in the patient's plasma; because gelatin is not removed by hemodialysis, this finding strongly suggests a kidney-independent metabolic pathway.

3.4. Animal studies

Twenty-two animal studies were included (Supplementary Tables 5 and 6). Eleven trials reported histological evidence of pathological kidney changes; 9 of these were controlled trials [18,46–53]. All controlled trials reported that lesions were more extensive or severe in the gelatin group (Supplementary Table 6E). Radiolabeled gelatin was used in 2 studies; one [54] found no detectable organ storage, whereas Ostgaard and Onarheim [18] showed that extravasation was greatest in the kidney and 33% of gelatin administered to rats was taken up after 24 hours in extravascular compartments.

3.5. Pharmacovigilance data

The BfArM Pharmacovigilance Database was searched (data provided by BfArM 04-11-2014) and listed overall 293 reports of adverse effects between 1982 and 2014. Reports included symptoms of local allergy ($n = 149$), or respiratory ($n = 105$) or cardiovascular

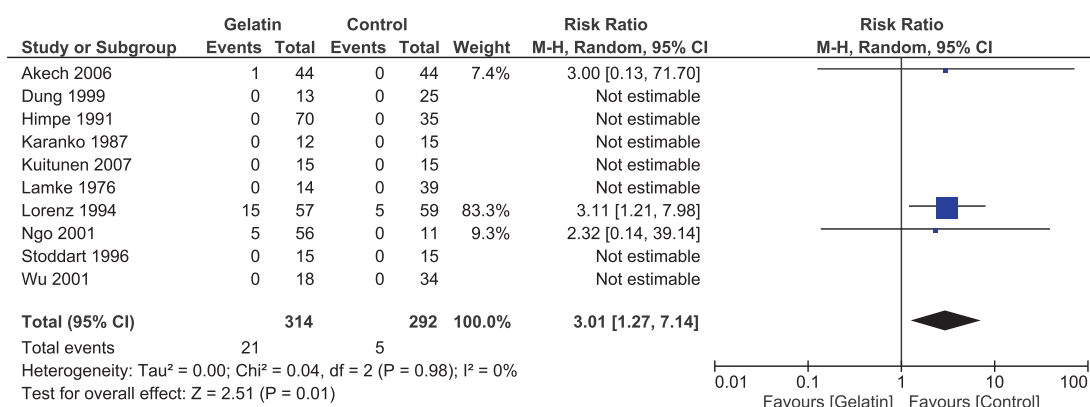


Fig. 4. Meta-analyses. Anaphylaxis in patients receiving gelatin fluids vs albumin or crystalloid solutions.

Table 2
Nonrandomized controlled trials

Study ID	Study design	Patients	Study fluids	Gelatin dose (median)	Reported outcomes	Main findings	Funding and potential conflict of interest
Annanne 2013 [42]	Randomized controlled trial with patient allocation to any colloid (incl. gelatins, 4% or 5% albumin dextran, HES, and 20% or 25% of albumins) vs any isotonic or hypertonic crystalloid	Postrandomization subgroups of ICU patients: 281 receiving gelatin and 1034 receiving saline or 72 receiving Ringer's	Gelatin vs isotonic saline or gelatin vs Ringer's solution	1500 mL	28-d and 90-d mortality	28-d death rates: gelatin vs isotonic crystalloids: 69/281 vs 275/1035 (HR 0.90; 95% CI, 0.69–1.17); gelatin vs Ringer's: 69/281 vs 22/72 (HR 0.78; 0.48–1.26); 90-d death rates: gelatin vs isotonic crystalloids: 84/281 vs 345/1035 (HR 0.87; 0.68–1.10) gelatin vs Ringer's 84/281 vs. 26/72 (HR 0.80; 0.51–1.24)	Funded by the French Ministry of Health, Program Hospitalier de Recherche Clinique 2001 and 2010
Bayer 2011 [12]	Controlled before-after	346 Patients with severe sepsis	Use of 4% MFG as standard colloid compared with use of only crystalloids after abolition of colloid use	43 mL/kg	ICU and hospital mortality, renal failure	ICU and hospital mortality was similar (gelatin period: 26% and 31%, respectively; crystalloid period: 30% and 37%, respectively). AKI by RIFLE stages OR 3.65 (95% CI, 1.81–7.35), $P < .001$	–
Bayer 2012 [13]	Controlled before-after	1046 Patients with severe sepsis	Use of 4% MFG as standard colloid compared with use of only crystalloids after abolition of colloid use	40 mL/kg	ICU and hospital mortality, renal failure	ICU mortality: 30.4% vs 29.3%, NS; hospital mortality: 42.9 vs 45.5%, NS AKI by RIFLE stages OR 1.85 (95% CI, 1.31–2.62), $P < .001$	Thuringian Ministry of Cultural Affairs; German Sepsis Society
Bayer 2013 [11]	Controlled before-after	6478 Cardiac surgical patients	Use of 4% MFG as standard colloid compared with use of only crystalloids after abolition of colloid use	7 mL/kg	ICU and hospital mortality, renal failure	ICU mortality: OR 1.45 (0.94–2.26) $P = .097$, hospital mortality OR 1.72 (1.15–2.58) $P = .008$. RRT: OR 2.75 (1.84–4.14), $P < .001$	Thuringian Ministry of Cultural Affairs; German Sepsis Society, German Ministry of Education and Research, unrestricted grants, speaker's and consultancy fees from B. Braun Melsungen, Germany.
Frawley 1955 [44]	Uncontrolled cohort	26 Severely wounded combat casualties receiving colloids before and during surgery	3% MFG (10 patients), dextran (16 patients)	1000–3000 mL	Elimination deficit	6 h: gelatin 17% dextran 34%,	
Köhler 1978 [43]	Uncontrolled cohort	5 Patients with anuria requiring dialysis	3.5% ULG	6000 mL over 6 wk	Elimination deficit	7 d after the last infusion: Gelatin was no longer measurable in plasma. Because gelatin is not cleared by hemodialysis, this finding is strongly suggestive of a kidney-independent metabolic pathway.	
Schwartzkopff 1968 [45]	Uncontrolled cohort	6 Volunteers who received gelatin bolus after bloodletting (890 mL)	3.5% ULG	1000 mL	Elimination deficit	10 h: 27%–31%	
Yunos 2012 [41]	Controlled before-after	1533 ICU patients	Use of chloride-rich solutions (4% MFG, 0.9% saline, or 4% albumin solution) compared with use of chloride-free solutions (Hartmann, Plasma-Lyte, and 20% albumin)	700 mL	Renal failure	OR for overall incidence of injury and failure class of RIFLE stages: OR 0.52 (95% CI, 0.37–0.75), $P < .001$	Unconditional research grant from Baxter Healthcare to fund other fluid studies to study author

HR indicates hazard ratio; NS, not significant.

dysfunction ($n = 129$). There were no reports of renal failure and only 1 occurrence of coagulopathy.

3.6. Clinical trial registries

Six RCTs were identified in clinical trial registries (Supplementary Table 7). Overall, trials were small with planned sample sizes between 30 and 272 patients and lacked relevant patient-important primary outcomes. One trial had been terminated, one lacked information on

current status, two were ongoing or planned, and one was completed without published results. One RCT with published results had already been included in our analysis [28].

4. Discussion

Our comprehensive review shows that gelatin may have serious adverse effects. Specifically, the risk of anaphylaxis was significantly increased after gelatin administration, but the certainty of evidence is

very low because of indirectness and imprecision. Included RCTs studied histamine-related cardiorespiratory disturbances in surgical patients receiving ULG [55] or allergic fever and chills in children with severe infection after MFG [56,57]. Gelatin-associated anaphylaxis can also manifest as cardiac arrest with ST elevation [58], but little is known about cross-reactivity between different types of gelatin or between gelatins in food, intravenous fluids, or medications.

Mortality may be increased after gelatin: our meta-analysis demonstrated a trend bordering on significance; moreover, 1 nonrandomized trial found an increased risk for hospital mortality during the gelatin treatment period [11]. These findings must be interpreted with caution. Included RCTs lacked high quality, and certainty of evidence is low. The nonrandomized trial was rated as a high-quality observational study according to the Newcastle-Ottawa Scale and involved more than 6000 patients in real practice; however, the nonrandomized nature of the trial is still a major limitation.

The meta-analysis also suggests a trend toward the increased transfusion exposure; in addition, gelatin administration resulted in hypocoagulation, and 1 study identified a dose-response relationship [38]. Gelatin reduces clotting factors VIII and I and von Willebrand factor [8,59] and impairs platelet activation and thrombin and fibrin mesh formation [60].

Regarding renal failure, only 3 RCTs reported this outcome examining only 212 patients. On the other hand, 4 observational studies, all of high quality and including 9403 patients, all reported an increased risk for AKI or RRT during the gelatin treatment periods [11–13,41] in critically ill and septic patients as well as in cardiac surgical patients. In the critically ill patients, the risk for incidence of RIFLE injury and RIFLE failure class was nearly halved after gelatin and other chloride-rich intravenous fluids were abolished [41]. The authors interpreted this as due to intravenous chloride restriction. However, a recent prospective randomized controlled trial [61] showed that buffered crystalloid compared with saline did not reduce the risk of AKI in ICU patients. On the other hand, synthetic colloids are taken up by the proximal renal tubules, resulting in osmotic nephroses [62] which may impair renal function. Indeed, eligible animal studies confirmed that gelatin administration induces formation of characteristic lesions; moreover, controlled studies without exception found that lesions were more severe in the gelatin than in the control group [18,46–53].

Three small but carefully performed clinical studies [43–45], one of them in severely injured soldiers, reported an elimination deficit of between 17% and 31% within 10 to 12 hours of gelatin administration. In rats, 33% of radiolabeled gelatin was distributed to the extravascular compartment [18]. Animal studies [18,50,51] reported histopathological changes indicative of solute storage in the kidneys or liver. These findings confirm that a considerable proportion of gelatin leaves the vasculature and is taken up by cells of the reticuloendothelial system. The capacity of gelatin for plasma expansion, expressed by a mean crystalloid-to-colloid ratio of 1.4, is also not different from other colloids in a meta-analysis [63] or in large-scale fluid trials [64]. Such a ratio can be explained by the revised Starling principle, which highlights the role of the endothelial glycocalyx layer and lymphatic fluid absorption for transcapillary fluid exchange [65]. The perceived benefit of more effective volume expansion does not appear to translate into better patient outcomes in these populations. Pharmacovigilance data picked up only few events which were mainly due to anaphylaxis, but not bleeding or renal outcomes; this is similar to the lack of adverse event reporting on HES [66]. Unfortunately, no planned trials are registered with the necessary quality to address the potentially harmful adverse effects of gelatin.

Our findings differ from previous meta-analyses which were deemed inconclusive [5–7], partly because of the inclusion of studies with HES as comparator fluid [7] and partly because of the overall poor quality of included RCTs [6]. Our analysis is more extensive and included information from nonrandomized trials and animal studies to add to the limited information provided by RCTs. Our analysis identified

a significant signal for anaphylaxis associated with gelatin and found evidence for its extravascular uptake.

5. Strength and limitations

Strengths include an extensive search strategy without many limitations, search of published as well as unpublished reports, assessment of risk of bias in randomized and nonrandomized studies, and assessment of the certainty in evidence for outcomes with RCT evidence using the Grading of Recommendations Assessment, Development, and Evaluation methodology. Limitations include the heterogeneity in patient populations, fluid intervention protocols, and comparators used in individual studies. Imprecision and a lack of available direct evidence for all outcomes contributed to low or very low certainty of evidence.

6. Future studies

Well-designed RCTs are needed in patients in emergency medicine, surgery, and the ICU settings which examine patient-important primary safety end points using adequate control fluids and using long-term follow-up periods more than 90 days.

7. Conclusion

This systematic review found that gelatin solutions increase the risk of anaphylaxis and may be harmful by increasing mortality, renal failure, and bleeding possibly due to their potential for extravascular uptake and interference with the coagulation cascade. Volume replacement with gelatins is also more expensive than with crystalloids. Until the risk-benefit ratio of gelatin solutions is properly explored, we caution against the use of gelatins because cheaper and safe alternatives in the form of crystalloids are available.

Acknowledgment

We gratefully acknowledge the dedicated work of Angelika Stacke, documentalst; Uta Troitzsch, librarian; and Eva Blume, MSc, who helped with the literature search, retrieval of full texts, and screening of German-language reports.

Appendix A. Supplementary data

Supplementary data to this article can be found online at <http://dx.doi.org/10.1016/j.jcrc.2016.04.011>.

References

- [1] Finfer S, Liu B, Taylor C, Bellomo R, Billot L, Cook D, et al. Resuscitation fluid use in critically ill adults: an international cross sectional study in 391 intensive care units. *Crit Care* 2010;14:R185.
- [2] PRAC confirms that hydroxyethyl-starch solutions (HES) should no longer be used in patients with sepsis or burn injuries or in critically ill patients. HES will be available in restricted patient populations. Press release October 11th 2013.; 2013.
- [3] Kastrup M, Carl M, Spies C, Sander M, Markewitz A, Schirmer U. Clinical impact of the publication of S3 guidelines for intensive care in cardiac surgery patients in Germany: results from a postal survey. *Acta Anaesthesiol Scand* 2013;57:206–13.
- [4] HES market sales analysis. Data available from <http://www.imshealth.com/portal/site/imshealthupon payment>.
- [5] Perel P, Roberts I, Ker K. Colloids versus crystalloids for fluid resuscitation in critically ill patients. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;2:CD000567.
- [6] Thomas-Rueddel DO, Vlasakov V, Reinhart K, Jaeschke R, Rueddel H, Hutagalung R, et al. Safety of gelatin for volume resuscitation—a systematic review and meta-analysis. *Intensive Care Med* 2012;38:1134–42.
- [7] Saw MM, Chandler B, Ho KM. Benefits and risks of using gelatin solution as a plasma expander for perioperative and critically ill patients: a meta-analysis. *Anaesth Intensive Care* 2012;40:17–32.
- [8] Alexander B, Odake K, Lawlor D, Swanger M. Coagulation, hemostasis, and plasma expanders: a quarter century enigma. *Fed Proc* 1975;34:1429–40.
- [9] de Jonge E, Levi M, Berends F, van der Ende AE, ten Cate JW, Stoutenbeek CP. Impaired haemostasis by intravenous administration of a gelatin-based plasma expander in human subjects. *Thromb Haemost* 1998;79:286–90.

- [10] DEPARTMENT OF HEALTH AND HUMAN SERVICES, Food and Drug Administration 21 CFR Part 216 [Docket No. 98N-0655]. List of Drug Products That Have Been Withdrawn or Removed from the Market for Reasons of Safety or Effectiveness (Federal Register of April 7, 1978 (43 FR 14743)). Published in the Federal Register: October 8, 1998 (Volume 63, Number 195).
- [11] Bayer O, Schwarzkopf D, Doenst T, Cook D, Kabisch B, Schelenz C, et al. Perioperative fluid therapy with tetrastarch and gelatin in cardiac surgery—a prospective sequential analysis. *Crit Care Med* 2013;41:2532–42.
- [12] Bayer O, Reinhart K, Sakr Y, Kabisch B, Kohl M, Riedemann NC, et al. Renal effects of synthetic colloids and crystalloids in patients with severe sepsis: a prospective sequential comparison. *Crit Care Med* 2011;39:1335–42.
- [13] Bayer O, Reinhart K, Kohl M, Kabisch B, Marshall J, Sakr Y, et al. Effects of fluid resuscitation with synthetic colloids or crystalloids alone on shock reversal, fluid balance, and patient outcomes in patients with severe sepsis: a prospective sequential analysis. *Crit Care Med* 2012;40:2543–51.
- [14] Laxenaire MC, Charpentier C, Feldman L. Anaphylactoid reactions to colloid plasma substitutes: incidence, risk factors, mechanisms. A French multicenter prospective study. *Ann Fr Anesth Reanim* 1994;13:301–10.
- [15] Bellmann R, Feistritz C, Wiedermann CJ. Effect of molecular weight and substitution on tissue uptake of hydroxyethyl starch: a meta-analysis of clinical studies. *Clin Pharmacokinet* 2012;51:225–36.
- [16] Auwerda JJ, Wilson JH, Sonneveld P. Foamy macrophage syndrome due to hydroxyethyl starch replacement: a severe side effect in plasmapheresis. *Ann Intern Med* 2002;137:1013–4.
- [17] Schmidt-Hieber M, Loddikenper C, Schwartz S, Arntz G, Thiel E, Nötter M. Hydrops lysosomal generalisatus - an underestimated side effect of hydroxyethyl starch therapy? *Eur J Haematol* 2006;77:83–5.
- [18] Ostgaard G, Onarheim H. Retention and distribution of polygelatin (Haemaccel(R)) in the rat. *Acta Anaesthesiol Scand* 1996;40:96–101.
- [19] Schmidt-Thome J, Mager A, Schoene HH. On the chemistry of a new plasma expander. *Arzneimittelforschung* 1962;12:378–80.
- [20] Tourtelotte D, Williams HE. Gelofusion: acylated gelatins and their preparations; 1958[DOI].
- [21] Campbell DH, Koepf JB, Pauling L, Abrahamsen N, Dandliker W, Feigen GA, et al. The preparation and properties of a modified gelatin (oxypolygelatin) as an oncotic substitute for serum albumin. *Tex Rep Biol Med* 1951;9:235–80.
- [22] Wise J. Boldt: the great pretender. *BMJ* 2013;346:f1738.
- [23] Higgins JPT, Green S. The Cochrane collaboration 2011. *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions*, version 5.1.0 [updated march 2011]; 2012.
- [24] Wells G, Shea B, O'Connell D, Peterson J, Welch V, Losos M, Tugwell P. The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomised studies in meta-analyses. pp. webpage.
- [25] Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, Vist GE, Falck-Ytter Y, Schunemann HJ. What is "quality of evidence" and why is it important to clinicians? *BMJ* 2008;336:995–8.
- [26] Bagshaw SM, George C, Bellomo R. A comparison of the RIFLE and AKIN criteria for acute kidney injury in critically ill patients. *Nephrol Dial Transplant* 2008;23:1569–74.
- [27] Mishler JM. Synthetic plasma volume expanders—their pharmacology, safety and clinical efficacy. *Clin Haematol* 1984;13:75–92.
- [28] Alavi SM, Ahmadi BB, Baharestani B, Babaei T. Comparison of the effects of gelatin, Ringer's solution and a modern hydroxyethyl starch solution after coronary artery bypass graft surgery. *Cardiovasc J Afr* 2012;23:428–31.
- [29] Fries D, Streif W, Margreiter J, Klingler A, Kuhbacher G, Schobersberger W, et al. The effects of perioperatively administered crystalloids and colloids on concentrations of molecular markers of activated coagulation and fibrinolysis. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2004;15:213–9.
- [30] Soares RR, Ferber L, Lorentz MN, Soldati MT. Intraoperative volume replacement: crystalloids versus colloids in surgical myocardial revascularization without cardiopulmonary bypass. *Rev Bras Anestesiol* 2009;59:439–51.
- [31] Upadhyay M, Singhi S, Murlidharan J, Kaur N, Majumdar S. Randomized evaluation of fluid resuscitation with crystalloid (saline) and colloid (polymer from degraded gelatin in saline) in pediatric septic shock. *Indian Pediatr* 2005;42:223–31.
- [32] Verheij J, van Lingen A, Beishuizen A, Christiaans HM, de Jong JR, Girbes AR, et al. Cardiac response is greater for colloid than saline fluid loading after cardiac or vascular surgery. *Intensive Care Med* 2006;32:1030–8.
- [33] van der Heijden M, Verheij J, van Nieuw Amerongen GP, Groeneveld AB. Crystalloid or colloid fluid loading and pulmonary permeability, edema, and injury in septic and nonseptic critically ill patients with hypovolemia. *Crit Care Med* 2009;37:1275–81.
- [34] Haas T, Preinreich A, Oswald E, Pakj W, Berger J, Kuehbachner G, et al. Effects of albumin 5% and artificial colloids on clot formation in small infants. *Anaesthesia* 2007;62:1000–7.
- [35] Jin SL, Yu BW. Effects of acute hypervolemic fluid infusion of hydroxyethyl starch and gelatin on hemostasis and possible mechanisms. *Clin Appl Thromb Hemost* 2010;16:91–8.
- [36] Kuitunen A, Suojaranta-Ylinen R, Kukkonen S, Niemi T. A comparison of the haemodynamic effects of 4% succinylated gelatin, 6% hydroxyethyl starch (200/0.5) and 4% human albumin after cardiac surgery. *Scand J Surg* 2007;96:72–8.
- [37] Mittermayr M, Streif W, Haas T, Fries D, Velik-Salchner C, Klingler A, et al. Hemostatic changes after crystalloid or colloid fluid administration during major orthopedic surgery: the role of fibrinogen administration. *Anesth Analg* 2007;105:905–17.
- [38] Schramko A, Suojaranta-Ylinen R, Kuitunen A, Raivio P, Kukkonen S, Niemi T. Hydroxyethylstarch and gelatin solutions impair blood coagulation after cardiac surgery: a prospective randomized trial. *Br J Anaesth* 2010;104:691–7.
- [39] Karoutsos S, Nathan N, Lahrimi A, Grouille D, Feiss P, Cox DJ, et al. Thrombelastogram reveals hypercoagulability after administration of gelatin solution. *Br J Anaesth* 1999;82:175–7.
- [40] Topcu I, Civi M, Ozturk T, Keles GT, Coban S, Yentur EA, et al. Evaluation of hemostatic changes using thromboelastography after crystalloid or colloid fluid administration during major orthopedic surgery. *Braz J Med Biol Res* 2012;45:869–74.
- [41] Yunos NM, Bellomo R, Hegarty C, Story D, Ho L, Bailey M. Association between a chloride-liberal vs chloride-restrictive intravenous fluid administration strategy and kidney injury in critically ill adults. *JAMA* 2012;308:1566–72.
- [42] Annane D, Siami S, Jaber S, Martin C, Elatrous S, Declercq AD, et al. Effects of fluid resuscitation with colloids vs crystalloids on mortality in critically ill patients presenting with hypovolemic shock: the CRISTAL randomized trial. *JAMA* 2013;310:1809–17.
- [43] Köhler H, Kirch W, Fuchs P, Stalder K. Die Pharmakokinetik von harnstoffvernetzter „Gelatine“ bei Patienten mit normaler und eingeschränkter Nierenfunktion. *Verhandlungen der Dtsch Gesellschaft für Medizin*. 84. Kongress. Wiesbaden 1978; 1978. p. 1479–81.
- [44] Frawley JP, Artz CP, Howard JM. Plasma retention and urinary excretion of dextran and modified fluid gelatin in combat casualties; a study in Korea. *Surgery* 1955; 37:384–91.
- [45] Schwartzkopff W, Seidel M, Kunkel G, Falck I. Klinisch-experimentelle Untersuchungen über einen Gelatine-Plasmaexpander unter Berücksichtigung der Nierenhämodynamik bei Normo- und Hypovolämikern. *Z Gesamte Exp Med* 1968; 147:202–35.
- [46] Frank G. Zur Frage der Speicherung von Haemacell in Lymphknotenmakrophagen; 1978.
- [47] Hölscher PDB. Vergleichende funktionelle und lichtmikroskopische Untersuchungen zur Wirkung extremer Blutverdünnung mit Rheomacrodex, Haemaccel oder Tufosin auf die Niere. *Arch f klin Chir* 1968;320:100–10.
- [48] Hölscher B. Zur langfristigen Wirkung eines einmaligen gleichvolumigen hochdosierten Blutersatzes durch verschiedene kolloidhaltige Infusionslösungen auf die Niere der Ratte. *Langenbecks Arch Chir* 1971;328:248–57.
- [49] Poralla T. Vergleich des Einflusses von albumin und Haemaccel als Kolloid auf die Funktion isoliert perfundierter Rattennieren (Elektrolytausscheidung und Reninsystem). Berlin: Dissertation Freie Universität; 1979.
- [50] Schick MA, Isbary TJ, Schlegel N, Brugger J, Waschke J, Muellenbach R, et al. The impact of crystalloid and colloid infusion on the kidney in rodent sepsis. *Intensive Care Med* 2010;36:541–8.
- [51] Simon TP, Schuerholz T, Huter L, Sasse M, Heyder F, Pfister W, et al. Impairment of renal function using hyperoncotic colloids in a two hit model of shock: a prospective randomized study. *Crit Care* 2012;16:R16.
- [52] Unger JK, Haltern C, Kobela JB, Francis R, Rossaint R, Grosse-Siestrup C, et al. Grosse-Siestrup C. Hydroxyethyl starch 130 kd/0.4 and albumin improve CVVH biocompatibility whereas gelatin and hydroxyethyl starch 200 kd/0.5 lead to adverse side effects of CVVH in anesthetized pigs. *Shock* 2006;25:533–45.
- [53] Witt L, Glage S, Schulz K, Lichtinghagen R, Simann A, Pape L, et al. Impact of 6% hydroxyethyl starch 130/0.42 and 4% gelatin on renal function in a pediatric animal model. *Pediatr Anesth* 2014;24:974–9.
- [54] Muchmore E, Bonhard K, Kothe N. Distribution and clearance from the body of an oxypolygelatin plasma substitute determined by radioactive tracer study in chimpanzees. *Arzneimittelforschung* 1983;33:1552–4.
- [55] Lorenz W, Duda D, Dick W, Sitter H, Doenicke A, Black A, et al. Incidence and clinical importance of perioperative histamine release: randomised study of volume loading and antihistamines after induction of anaesthesia. Trial group Mainz/Marburg. *Lancet* 1994;343:933–40.
- [56] Ngo NT, Cao XT, Kneen R, Wills B, Nguyen VM, Nguyen TQ, et al. Acute management of dengue shock syndrome: a randomized double-blind comparison of 4 intravenous fluid regimens in the first hour. *Clin Infect Dis* 2001;32:204–13.
- [57] Akech S, Gwer S, Idro R, Fegan G, Eziefule AC, Newton CR, et al. Volume expansion with albumin compared to gelofusine in children with severe malaria: results of a controlled trial. *PLoS Clin Trials* 2006;1:e21.
- [58] Bayer O, Schwarzkopf D, Stumme C, Stacke A, Hartog CS, Hohenstein C, et al. An early warning scoring system to identify septic patients in the prehospital setting: the PRESEP score. *Acad Emerg Med* 2015;22:868–71.
- [59] Levi M, Jonge E. Clinical relevance of the effects of plasma expanders on coagulation. *Semin Thromb Hemost* 2007;33:810–5.
- [60] Mardel S, Saunders F, Allen H, Menezes G, Edwards C, Ollerenshaw L, et al. Reduced quality of clot formation with gelatin-based plasma substitutes. *Br J Anaesth* 1998; 80:204–7.
- [61] Young P, Bailey M, Beasley R, Henderson S, Mackle D, McArthur C, et al. Effect of a buffered crystalloid solution vs saline on acute kidney injury among patients in the intensive care unit: the SPLIT randomized clinical trial. *JAMA* 2015;314: 1701–10.
- [62] Dickenmann M, Oetli T, Mihatsch MJ. Osmotic nephrosis: acute kidney injury with accumulation of proximal tubular lysosomes due to administration of exogenous solutes. *Am J Kidney Dis* 2008;51:491–503.
- [63] Orbegozo Cortes D, Gamarano Barros T, Njimi H, Vincent JL. Crystalloids versus colloids: exploring differences in fluid requirements by systematic review and meta-regression. *Anesth Analg* 2015;120:389–402.
- [64] Finfer S, Bellomo R, Boyce N, French J, Myburgh J, Norton R. A comparison of albumin and saline for fluid resuscitation in the intensive care unit. *N Engl J Med* 2004;350: 2247–56.
- [65] Woodcock TE, Woodcock TM. Revised Starling equation and the glycocalyx model of transvascular fluid exchange: an improved paradigm for prescribing intravenous fluid therapy. *Br J Anaesth* 2012;108:384–94.
- [66] Hartog CS, Natanson C, Sun J, Klein HG, Reinhart K. Concerns over use of hydroxyethyl starch solutions. *BMJ* 2014;349:g5981.
- [67] Dung NM, Day NP, Tam DT, Loan HT, Chau HT, Minh LN, et al. Fluid replacement in dengue shock syndrome: a randomized, double-blind comparison of four intravenous-fluid regimens. *Clin Infect Dis* 1999;29:787–94.

- [68] Innerhofer P, Fries D, Margreiter J, Klingler A, Kuhbacher G, Wachter B, et al. The effects of perioperatively administered colloids and crystalloids on primary platelet-mediated hemostasis and clot formation. *Anesth Analg* 2002;95:858–65.
- [69] Gondos T, Marjanek Z, Ulakcsai Z, Szabo Z, Bogar L, Karolyi M, et al. Short-term effectiveness of different volume replacement therapies in postoperative hypovolaemic patients. *Eur J Anaesthesiol* 2010;27:794–800.
- [70] Himpe D, Van Cauwelaert P, Neels H, Stinkens D, Van den Fonteyne F, Theunissen W, et al. Priming solutions for cardiopulmonary bypass: comparison of three colloids. *J Cardiothorac Vasc Anesth* 1991;5:457–66.
- [71] Karanko MS. Effects of three colloid solutions on plasma volume and hemodynamics after coronary bypass surgery. *Crit Care Med* 1987;15:1015–22.
- [72] Niemi TT, Suojäranta-Ylinen RT, Kukkonen SI, Kuitunen AH. Gelatin and hydroxyethyl starch, but not albumin, impair hemostasis after cardiac surgery. *Anesth Analg* 2006;102:998–1006.
- [73] Lamke LO, Liljedahl SO. Plasma volume changes after infusion of various plasma expanders. *Resuscitation* 1976;5:93–102.
- [74] A randomized trial comparing the effect of prophylactic intravenous fresh frozen plasma, gelatin or glucose on early mortality and morbidity in preterm babies. The Northern Neonatal Nursing Initiative [NNNI] Trial Group. *Eur J Pediatr* 1996;155: 580–8.
- [75] Parker MJ, Griffiths R, Boyle A. Preoperative saline versus gelatin for hip fracture patients; a randomized trial of 396 patients. *Br J Anaesth* 2004;92:67–70.
- [76] Scott DA, Hore PJ, Cannata J, Masson K, Treagus B, Mullaly J. A comparison of albumin, polygeline and crystalloid priming solutions for cardiopulmonary bypass in patients having coronary artery bypass graft surgery. *Perfusion* 1995;10:415–24.
- [77] Stockwell MA, Scott A, Day A, Riley B, Soni N. Colloid solutions in the critically ill. A randomised comparison of albumin and polygeline 1. Outcome and duration of stay in the intensive care unit *Anaesthesia* 1992;47:3–6.
- [78] Stoddart PA, Rich P, Sury MR. A comparison of 4.5% human albumin solution and Haemaccel in neonates undergoing major surgery. *Paediatr Anaesth* 1996;6:103–6.
- [79] Tollofsrud S, Svennevig JL, Breivik H, Kongsgaard U, Ozer M, Hysing E, et al. Fluid balance and pulmonary functions during and after coronary artery bypass surgery: Ringer's acetate compared with dextran, polygeline, or albumin. *Acta Anaesthesiol Scand* 1995;39:671–7.
- [80] Topcu I, Civi M, Ozturk T, Keles GT, Coban S, Yentur EA, et al. Evaluation of hemostatic changes using thromboelastography after crystalloid or colloid fluid administration during major orthopedic surgery. *Braz J Med Biol Res* 2012;45:869–74.
- [81] Volta CA, Alvisi V, Campi M, Marangoni E, Alvisi R, Castellazzi M, et al. Influence of different strategies of volume replacement on the activity of matrix metalloproteinases: an in vitro and in vivo study. *Anesthesiology* 2007;106:85–91.
- [82] Wahba A, Sendtner E, Strotzer M, Wild K, Birnbaum DE. Fluid therapy with Ringer's solution versus Haemaccel following coronary artery bypass surgery. *Acta Anaesthesiol Scand* 1996;40:1227–33.
- [83] Wu JJ, Huang MS, Tang GJ, Kao WF, Shih HC, Su CH, et al. Hemodynamic response of modified fluid gelatin compared with lactated ringer's solution for volume expansion in emergency resuscitation of hypovolemic shock patients: preliminary report of a prospective, randomized trial. *World J Surg* 2001;25:598–602.

Supplementary Material for

**How safe is gelatin? a systematic review and meta-analysis of gelatin-containing
plasma expanders versus crystalloids and albumin**

Claudia Moeller, Carolin Fleischmann, Daniel Thomas-Rueddel, Vlasislav Vlasakov, Bram
Rochweg, Philip Theurer, Luciano Gattinoni, Konrad Reinhart, Christiane S. Hartog

Content:**Supplementary Tables**

Supplementary Table 1	Search Strategy
Supplementary Table 2	Outcomes from RCTs on haemostasis
Supplementary Table 3	Quality of evidence by GRADE approach
Supplementary Table 4	Risk of bias in non-randomised studies
Supplementary Table 5	Animal studies - overview
Supplementary Tables 6A-E	Animal studies – outcomes
Supplementary Table 7	Clinical trial registries

Supplementary Figure Legends**Supplementary Figures**

Supplementary Figure 1	Study flow
Supplementary Figure 2	Risk of Bias in RCTs
Supplementary Figure 3	Sensitivity analyses
Supplementary Figure 4	Funnel plots

Supplementary Table 1: Search Strategy

Medline (Ovid SP) for RCTs (1014 hits)

33	27 and 32	1014
32	28 and 31	7093
31	20 or 30	49473
30	((fluid\$ or volume\$ or plasma\$ or rehydrat\$ or hemodil\$ or haemodil\$) adj3 (replace\$ or therap\$ or substitut\$ or restor\$ or resuscitat\$ or rehydrat\$)).af.	49473
29	((randomized controlled trial or controlled clinical trial or randomized or placebo or clinical trials as topic or randomly or trial) not (animals not (humans and animals))).af.	1234869
28	21 or 22 or 23 or 24 or 25	46079
27	(randomized controlled trial or controlled clinical trial).pt. or randomized.ab. or placebo.ab. or clinical trials as topic.sh. or randomly.sh. or trial.af.	1145326
26	(animals not (humans and animals)).sh.	3996470
25	(blood substitute\$ or Plasma Substitute\$).af.	10752
24	(gelafus\$ or (haemaccel\$ or hemaccel\$) or polygelin\$ or oxypolygelatin\$).af.	553
23	plasmion\$.af.	42
22	[(exp blood substitutes/ or exp plasma substitutes/).af.]	0
21	gelatin\$.af.	35901
20	Fluid Therapy.af.	16977
19	limit 18 to "therapy (sensitivity)"	2621
18	3 and 17	3574
17	4 or 5 or 6 or 7 or 8 or 9 or 10 or 11 or 12 or 13 or 14 or 15 or 16	162605
16	oxypolygelatin\$.tw.	35
15	oxypolygelatine\$.tw.	15
14	polygeline\$.tw.	102
13	polygelin\$.tw.	115
12	hemaccel\$.tw.	22
11	haemaccel\$.tw.	250
10	gelafus\$.tw.	10
9	plasmion.tw.	31
8	gelatine\$.tw.	1371
7	gelatin\$.tw.	30970
6	exp Colloids/	96645

5	exp Blood Substitutes/	37872
4	exp Gelatin/	9094
3	1 or 2	44275
2	((fluid\$ or volume\$ or plasma\$ or rehydrat\$ or hemodil\$ or haemodil\$) adj3 (replace\$ or therap\$ or substitut\$ or restor\$ or resuscitat\$ or rehydrat\$)).ab,ti.	34356
1	exp Fluid Therapy/	15672

Cochrane Central Register of Controlled Trials (96 hits)

ID	Search	Hits
#1	MeSH descriptor: [Gelatin] explode all trees	229
#2	MeSH descriptor: [Hemodilution] explode all trees	374
#3	MeSH descriptor: [Plasma Substitutes] explode all trees	530
#4	MeSH descriptor: [Blood Substitutes] explode all trees	604
#5	MeSH descriptor: [Polygeline] explode all trees	56
#6	#1 or #5	280
#7	#2 or #3 or #4	904
#8	#6 and #7	96
#9	Trials	91

EMBASE for RCTs (896 hits)

```

L1 1700794 S (FLUID? OR VOLUME? OR PLASMA? OR REHYDRAT? OR
HEMODIL? OR HA
L2 5389419 S (REPLACE? OR THERAP? OR SUBSTITUT? OR RESTOR? OR
RESUSCITAT?
L3 16739 S FLUID THERAPY/BI
L4 24392 S GELATIN##/BI
L5 42 S PLASMION?/BI
L6 10 S GELAFUS?/BI
L7 276 S (HAEMACCEL? OR HEMACCEL?)/BI
L8 350 S POLYGELIN?/BI
L9 61 S OXYPOLYGELATIN?/BI
L10 3934 S BLOOD SUBSTITUTE?/BI
L11 6539 S PLASMA SUBSTITUTE?/BI
L12 33940 S L4 OR L5 OR L6 OR L7 OR L8 OR L9 OR L10 OR L11
L13 QUE (ANIMALS NOT (HUMANS AND ANIMALS))/CT
L14 QUE (RANDOMIZED CONTROLLED TRIAL OR CONTROLLED
CLINICAL TRIAL)
L15 QUE L14 NOT L13
L16 46491 S L1 (3A) L2
L17 46491 S L3 OR L16
L18 7061 S L12 AND L17
L19 896 S L15 AND L18

```

EMBASE for non-randomised trials (448 hits)

12	10 NOT 11	448
11	SU=MEDLINE	7043343
10	8 OR 9	541
9	((((FT=mortality OR FT=adverse effect) OR FT=retention) OR FT=akute kidney injury) OR FT=anaphylax?	1210248
8	(((((FT=bleeding OR FT=coagulation) OR FT=kidney failure) OR FT=renal replacement) OR FT=uptake) AND (pps=Tiere OR pps=Mensch)	978316
7	(((((FT=gelatinase OR FT=gelfoam) OR FT=hydrogel) OR FT=gelatinisation) OR FT=gelatinization) AND (pps=Tiere OR pps=Mensch)	67716
6	4 AND 5	1128
5	(((((FT=Plasma Substitute OR FT=Hemodilution) OR FT=Haemodilution) OR FT=Fluid therapy) OR FT=Volume therapy) AND (pps=Tiere OR pps=Mensch)	29371
4	2 OR 3	81300
3	(((((FT=hemaccel OR FT=Haemaccel) OR FT=Volplex) OR FT=Eufusin) OR FT=Gelo?) AND (pps=Tiere OR pps=Mensch)	1826
2	(((((FT=gela? OR FT=polygelin?) OR FT=emagel) OR FT=Plasmion) OR FT=geli?) AND (pps=Tiere OR pps=Mensch)	80294
1	Datenbankauswahl: EM 74	26501445

Medline Ovid SP for nonrandomised trials (299 hits)

("Plasma Substitutes"[Mesh] OR "Hemodilution"[Mesh] OR "Blood Substitutes"[Mesh]) AND "gelatin"[Majr] 299

Science Citation Index Expanded (Web of Science) for nonrandomised trials (361 hits)

361 #5 NOT #3

7 **Refined by:** [excluding] **RESEARCH AREAS:** (DEMOGRAPHY OR SOCIOLOGY OR BIOCHEMISTRY MOLECULAR BIOLOGY OR ANATOMY MORPHOLOGY OR MYCOLOGY OR REPRODUCTIVE BIOLOGY OR IMAGING SCIENCE PHOTOGRAPHIC TECHNOLOGY OR ACOUSTICS OR GENETICS HEREDITY OR VIROLOGY OR CHEMISTRY OR ZOOLOGY OR ENERGY FUELS OR MEDICAL LABORATORY TECHNOLOGY OR

ELECTROCHEMISTRY OR BEHAVIORAL SCIENCES OR SPECTROSCOPY OR RHEUMATOLOGY OR BIOPHYSICS OR PSYCHIATRY OR PATHOLOGY OR VETERINARY SCIENCES OR GEOLOGY OR CELL BIOLOGY OR ENTOMOLOGY OR ENDOCRINOLOGY METABOLISM OR EDUCATION EDUCATIONAL RESEARCH OR CRYSTALLOGRAPHY OR BIOTECHNOLOGY APPLIED MICROBIOLOGY OR COMPUTER SCIENCE OR FOOD SCIENCE TECHNOLOGY OR MARINE FRESHWATER BIOLOGY OR BUSINESS ECONOMICS OR URBAN STUDIES OR THERMODYNAMICS OR MATERIALS SCIENCE OR ENVIRONMENTAL SCIENCES ECOLOGY OR SOCIAL ISSUES OR RADIOLOGY NUCLEAR MEDICINE MEDICAL IMAGING OR RELIGION OR AGRICULTURE OR NUCLEAR SCIENCE TECHNOLOGY OR PLANT SCIENCES OR MEDICAL INFORMATICS OR PHYSIOLOGY OR DENTISTRY ORAL SURGERY MEDICINE OR MEDICAL ETHICS OR MICROSCOPY OR LEGAL MEDICINE OR PSYCHOLOGY OR INSTRUMENTS INSTRUMENTATION OR OPHTHALMOLOGY OR INFORMATION SCIENCE LIBRARY SCIENCE OR POLYMER SCIENCE OR OCEANOGRAPHY OR HISTORY OR PHYSICS OR MECHANICS OR GOVERNMENT LAW OR MICROBIOLOGY OR DEVELOPMENTAL BIOLOGY OR FISHERIES OR OPTICS OR COMMUNICATION OR ENGINEERING OR NUTRITION DIETETICS OR BIODIVERSITY CONSERVATION OR MATHEMATICS OR SPORT SCIENCES)
Timespan=All years
Search language=Auto

- | | | |
|-----|----------------------------|---|
| # 6 | Approximately
1,249 | #5 NOT #3
Timespan=All years
Search language=Auto |
| # 5 | 1,342 | #4 AND #2 AND #1
Timespan=All years
Search language=Auto |
| # 4 | Approximately
4,025,094 | TOPIC: ((bleedin*) OR allergy OR anaphylaxis OR (acute kidney injury) OR (renal replacement) OR (renal failure) OR mortalit* OR storage OR toxicit* OR uptake)
Timespan=All years
Search language=Auto |
| # 3 | Approximately
69,798 | TOPIC: (gelatinase OR gelfoam OR hydrogel OR gelatinisation OR gelatinization)
Timespan=All years
Search language=Auto |
| # 2 | Approximately
127,205 | TOPIC: (gela* OR Gelo* OR Physiogel OR Plasmion OR Emagel OR Geli* OR Polygelin* OR Haemaccel OR Volplex)
Timespan=All years
Search language=Auto |
| # 1 | Approximately
2,646,594 | TOPIC: (Plasma Substitu* OR Hemodilut* OR Blood Substitu* OR plasmaexpand* OR fluid* OR resuscit* OR volume*)
Timespan=All years
Search language=Auto |

Google Scholar

Gelatin AND fluid therapy AND clinical trials
Gelatin AND fluid therapy AND (mortality OR bleeding OR coagulation OR kidney failure OR renal)
Searches also for Geloplasma, Haemaccel; Spongel, Tanagel; Eufusin; Gelafundin; Gelafusal; Gelofusin; Gelofusine; Geloplasma; Infuplas; Isoplex; Volplex

International Databases

Medcarib

gelatin (all fields) - 2 hits

African Index Medicus

gelatin (all fields) - 1 hit

African Journals Online

gelatin (all fields) - 50 hits

WHOLIS (WHO database)

gelatin (all fields) - 1 hit

LILACS

gelatin (all fields)- 173 hits

WPRIM (Western pacific region)

gelatin (title) - 169 hits

IMSEAR (East-Asian region)

gelatin (title) - 38 hits

IMEMR (Eastern Mediterranean)

gelatin - 122 hits

IndMed (India)

gelatin (all fields) - 82 hits

Supplementary Table 2: Outcomes from RCTs on haemostasis

Author	Patients	Study fluids	Analytic device	Outcome (Gelatin vs. control)
Fries 2004 ^{1 2*}	60 adults with elective knee replacement surgery	4% MFG, RL, 6% HES 200/0.5	ROTEG	Clot strength was impaired to a greater degree in the colloid than in the RL group. Although most values were within normal ranges, some patients reached values of clot firmness below the lower normal range of 53 mm, and they reached this level more frequently with colloids.
Haas 2007 ³	42 children scheduled for elective surgery	4% MFG, 5% HA, 6% HES 130/0.4	ROTEM	Maximum clot firmness decreased more in the gelatin compared to albumin group, Most changes occurred in the HES group.
Jin 2010 ⁴	36 patients undergoing gastrectomy for gastric cancer	4% MFG, RL, 6% HES 130/0.4	TEG	Maximum amplitude of the clot decreased significantly in the HES and gelatin groups
Karoutsos 1999 ⁵	42 patients undergoing joint replacement	3.5% MFG, 5% HA, 6% HES 200/0.6	TEG	Postoperatively, patients in the gelatin group showed significant hypercoagulability (shortened coagulation time and faster clot build-up) compared to HES or albumin group
Kuitunen 2007 ^{6 7*}	45 cardiac surgical patients	4 % MFG, 4% HA, 6% HES 200/0.5	ROTEM	gelatin caused a hypocoagulable state with impaired clot formation compared to albumin
Mittermayr 2007 ⁸	61 patients with major orthopaedic surgery	4 % MFG, RL	ROTEM	Clot build-up, firmness, and fibrinogen polymerization significantly decreased in the patients receiving HES, followed by gelatin solution with the least reductions seen for Ringer lactate solution (colloids versus Ringer lactate P < 0.0001). Thirteen patients in the colloid groups but none in the Ringer lactate group needed fibrinogen concentrate to maintain borderline clot firmness.
Schramko 2010 ⁹	45 cardiac surgical patients	4% MFG, RA, 6% HES 130/0.4	ROTEM	There was similar impairment of whole-blood coagulation by infusion of HES 130/0.4 or gelatin solutions after cardiac surgery in adults. We observed that maximum clot strength was lower and and build-up was longer after infusion of colloid solutions in comparison with Ringer's acetate, and these changes were dose-dependent.
Topcu 2012 ¹⁰	75 patients with major orthopaedic surgery	4% MFG, RL, 6% HES 130/0.4	TEG	Patients in all groups showed some hypercoagulation, but parameters remained within normal limits.

MFG modified fluid gelatin, ULG urea linked gelatin, OPG oxypolygelatin, HES hydroxyethyl starch, HA human albumin, RA Ringer's acetate, RL Ringer's lactate, PPS Plasma

*Multiple reports of the same trial

TEG Thrombelastograph; ROTEG; rotational thrombelastograph, ROTEM: rotational thrombelastometry.

NS normal saline, RL Ringer's lactate, RA Ringer's acetate

References for this appendix

1. Fries D, Streif W, Margreiter J, Klingler A, Kuhbacher G, Schobersberger W, et al. The effects of perioperatively administered crystalloids and colloids on concentrations of molecular markers of activated coagulation and fibrinolysis. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2004;15(3):213-9.
2. Innerhofer P, Fries D, Margreiter J, Klingler A, Kuhbacher G, Wachter B, et al. The effects of perioperatively administered colloids and crystalloids on primary platelet-mediated hemostasis and clot formation. *Anesth Analg* 2002;95(4):858-65.
3. Haas T, Preinreich A, Oswald E, Pajk W, Berger J, Kuehbach G, et al. Effects of albumin 5% and artificial colloids on clot formation in small infants. *Anaesthesia* 2007;62(10):1000-7.
4. Jin SL, Yu BW. Effects of acute hypervolemic fluid infusion of hydroxyethyl starch and gelatin on hemostasis and possible mechanisms. *Clin Appl Thromb Hemost* 2010;16(1):91-8.
5. Karoutsos S, Nathan N, Lahrimi A, Grouille D, Feiss P, Cox DJ, et al. Thrombelastogram reveals hypercoagulability after administration of gelatin solution. *British Journal of Anaesthesia* 1999;82(2):175-7.
6. Kuitunen A, Suojaranta-Ylinen R, Kukkonen S, Niemi T. A comparison of the haemodynamic effects of 4% succinylated gelatin, 6% hydroxyethyl starch (200/0.5) and 4% human albumin after cardiac surgery. *Scand J Surg* 2007;96(1):72-8.
7. Niemi TT, Suojaranta-Ylinen RT, Kukkonen SI, Kuitunen AH. Gelatin and hydroxyethyl starch, but not albumin, impair hemostasis after cardiac surgery. *Anesth Analg* 2006;102(4):998-1006.
8. Mittermayr M, Streif W, Haas T, Fries D, Velik-Salchner C, Klingler A, et al. Hemostatic changes after crystalloid or colloid fluid administration during major orthopedic surgery: the role of fibrinogen administration. *Anesth Analg* 2007;105(4):905-17.
9. Schramko A, Suojaranta-Ylinen R, Kuitunen A, Raivio P, Kukkonen S, Niemi T. Hydroxyethylstarch and gelatin solutions impair blood coagulation after cardiac surgery: a prospective randomized trial. *Br J Anaesth* 2010;104(6):691-7.
10. Topcu I, Civi M, Ozturk T, Keles GT, Coban S, Yentur EA, et al. Evaluation of hemostatic changes using thromboelastography after crystalloid or colloid fluid administration during major orthopedic surgery. *Braz J Med Biol Res* 2012;45(9):869-74.

Supplementary Table 3: Quality of evidence by the GRADE approach

Date: 1-Dec-2015

Question: Gelatin compared to albumin or crystalloid for patients requiring fluids

Question: Gelatin compared to albumin or crystalloid for patients requiring blood												
Quality assessment							№ of patients		Effect		Importance	
№ of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	gelatin	albumin or crystalloid	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		
Mortality (assessed with: Longest reported)												
16	randomised trials	not serious	not serious	serious ¹	serious ²	none	169/1087 (15.5%)	208/1438 (14.5%)	RR 1.15 (0.96 to 1.38)	22 more per 1000 (from 6 fewer to 55 more)	⊕⊕⊕ LOW ^{1,2}	CRITICAL
Need for Allogenic Blood Transfusion												
8	randomised trials	not serious	not serious	serious ¹	serious ²	none	76/355 (21.4%)	83/389 (21.3%)	RR 1.1 (0.86 to 1.41)	21 more per 1000 (from 30 fewer to 87 more)	⊕⊕⊕ LOW ^{1,2}	IMPORTANT
Acute Kidney Injury (assessed with: AKI defined as serum urea > 30 mmol/L, or requirement for renal replacement therapy or abnormal serum creatinine and urinary spot sodium of >40 mmol/L, or an increase in serum creatinine by 2.0mg/dL (176 µmol/L) or elevation of creatinine above 1.5 mg/dL)												
3	randomised trials	not serious	not serious	serious ¹	very serious ³	none	14/108 (13.0%)	10/104 (9.6%)	RR 1.35 (0.58 to 3.14)	34 more per 1000 (from 40 fewer to 206 more)	⊕⊕⊕ VERY LOW ^{1,3}	IMPORTANT
Anaphylaxis												
10	randomised trials	not serious	not serious	serious ¹	very serious ³	none	21/314 (6.7%)	5/292 (1.7%)	RR 3.01 (1.27, 7.14)	20 more per 1000 (from 2 fewer to 76 more)	⊕⊕⊕ VERY LOW ^{1,3}	IMPORTANT

RR – relative risk

1. High degree of variability in patient population (mixture of adults/pediatrics and postop/critically ill) , volume of fluid received, and comparator (crystalloid/albumin).

2. Wide confidence intervals do not exclude slight benefit or no effect.

3. Wide confidence intervals with very imprecise estimate and very low number of events.

Supplementary Table 4: Risk of bias in observational studies

Outcome: mortality									
Study ID	Exposed group represents average population	Non-exposed same population as exposed	Ascertainment of exposure	Demonstration outcome not present at onset	Adjusted for important factors	Cointerventions similar between groups	Followup long enough for outcome to occur	Minimal loss to followup	Assessment of outcome accurate
Bayer 2011	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Bayer 2012	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Bayer 2013	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Yunos 2012	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	No
Annane 2013	Unclear	Unclear	✓	✓	Unclear	Unclear	✓	✓	✓

Outcome: renal failure									
Study ID	Exposed group represents average population	Non-exposed same population as exposed	Ascertainment of exposure	Demonstration outcome not present at onset	Adjusted for important factors	Cointerventions similar between groups	Followup long enough for outcome to occur	Minimal loss to followup	Assessment of outcome accurate
Bayer 2011	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Bayer 2012	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Bayer 2013	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Yunos 2012	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	No

Outcome: extravascular uptake									
Study ID	Exposed group represents average population	Non-exposed same population as exposed	Ascertainment of exposure	Demonstration outcome not present at onset	Adjusted for important factors	Cointerventions similar between groups	Followup long enough for outcome to occur	Minimal loss to followup	Assessment of outcome accurate
Bayer 2011	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Bayer 2012	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Bayer 2013	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Yunos 2012	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	No

Supplementary Table 5: Animal studies, Overview

Author	year	#	gelatin	Gelatin dose	Comparator fluid	animal	Experimental model	Reports mortality	Report s renal failure	Reports coagu-lation	Reports extra-vascular uptake
Bark ¹	2013	112	Gelatin 4%	12 ml/kg	5% HA, NS, 6% HES 130/0.4	rats	CLP sepsis model	3 hour			Tissue storage
Czok ²	1959	5, 88 and 3	MFG 3%	1m – 6 ml/100g and up to 300 ml (high dose)	none	rats and rabbits	haemodilution				Tissue storage, Histology
Frank ³	1978	45	ULG 3.5%	10,9 ml/kg	NS	rats	haemodilution				Tissue storage, Histology
Franke ⁴	1975	48	ULG 3.5%		6% Dextran 40, Pluronic F-108, 6% HES	rats	isolated perfused kidney				Histology
Hölscher ⁵	1968	15	ULG 3.5%	40% haemodilution	Crystalloid, 10% dextran	rats	haemodilution				Histology
Hölscher ⁶	1971	47	ULG 3.5%, MFG 5.5%	50% haemodilution	5% plasma protein solution 10% dextran	rats	haemodilution	1 day			Histology
Hölscher ⁷	1968	15	ULG 3.5%	40% haemodilution	10% dextran	rats	haemodilution				Histology
Hölscher ⁸	1970	24	ULG 3.5%	up to 50% of initial blood volume	10% Dextran	rats	haemorrhagic shock				Histology
Lutz ⁹	1971	24	Gelatin 5.5%	5000 ml	RL, 6% dextran	dogs	haemorrhagic shock	2 day			
Muchmore ¹⁰	1983	4	131-Iodine-labelled MFG 5.5%	500 ml	None	chimpanzees	haemodilution				Elimination deficit
Ostgaard ¹¹	1996	16	121-Iodine-labelled ULG 3.5%	10 ml	NS	rats	haemodilution				Tissue storage, elimination deficit
Parkins ¹²	1953	24	OPG 5%, MFG 3%	2 ml/kg/min	NS, blood, 6% dextran	dogs	haemorrhagic shock	1 day			
Poralla ¹³	1979	8	ULG 3.5%,	150 ml	7.5% HA	rats	isolated perfused kidney		GFR, RPF		Histology
Schick ¹⁴	2010	30	MFG 4%	1ml/100g	NS, balanced crystalloid, 6% HES 130/0.4	rats	CLP sepsis model	1 day	NGAL		Histology
Schick ¹⁵	2012	77	MFG 4%	1 ml/100g	NS, RA, 6% HES 130/0.4	rats	CLP sepsis model	1 day			
Simon ¹⁶	2012	23	MFG 4%	Not specified	RA, 6% HES 130/0.4, 10% HES 200/0.5	pigs	haemorrhagic and septic shock				Histology
Su ¹⁷	2007	28	MFG 3%	4-5l	RL, 20% HA, 6% HES	sheep	faecal sepsis	1-2 days			

Supplementary Table 6 A-E: Animal studies by Outcomes

A Outcome mortality

Author	Year	Mortality (number of deaths/total)
Bark ¹	2013	3 hour: gelatin 1/12, saline 0/12, albumin 0/12, no fluid 4/12
Hölscher ⁶	1971	1 day: ULG group: 2/14, OPG group: 0/10, crystalloid group: 0/11
Lutz ⁹	1971	1 day: gelatin 2/8, Ringer's lactate 5/8, 2 day mortality: gelatin 4/8, Ringer's lactate 8/8
Parkins ¹²	1953	1 day: OPG 2/2, MFG 0/5, saline 3/5
Schick ¹⁴	2010	1 day: gelatin group: 25%, saline: 50%, balanced crystalloid 0%
Schick ¹⁵	2012	1 day: gelatin group: 71%, saline: 66%, Ringer's acetate: 0%
Su ¹⁷	2007	Survival times: albumin: 19.7 ± 4.0 hours; HES: 20.5 ± 2.8 hours; gelatin: 17.7 ± 4.2 hours; RL: 17.7 ± 2.2 hours

B Outcome Renal failure

Author	Year	Renal failure
Poralla ¹³	1979	3 hour: gelatin: decrease of GFR and RPF (to 40%); albumin: no evident changes in GFR, RPF
Schick ¹⁴	2010	24 hours: NGAL levels increased in the gelatin group
Voigtsberger ²⁰	2014	4 hours: NGAL levels in urine increased by +555 µg/l in gelatin group; 1 week: no significant differences between groups regarding NGAL levels
glomerular filtration rate (GFR), renal plasma flow (RPF), neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL)		

C Outcome Bleeding

Author	Year	Bleeding and coagulation
Lutz ⁹	1971	24 hours: No differences in bleeding time and clot formation measured by thrombelastography during 24 h

D Outcome Anaphylaxis

Author	Year	Anaphylactoid reactions
Hölscher ⁶	1971	24 hours: no facial or limb edema in any group

E Outcome extravascular uptake

Author	Year	Crystalloid or albumin control	Method	Tissue storage or extravascular uptake	Histopathological changes
Czok ²	1959	No	hydroxyproline* method, histology	a) after 15 h: no significant detection of hydroxyproline in the kidney	a) In kidneys: development of "osmotic nephroses" and fatty degeneration after 12-24 hours in all animals; peak after 3 weeks, persisted up to 6 months. In liver: swelling of stellate cells after 8-12 hours, considerable cellular infiltrates, fatty hepatic degeneration b) up to 5 hours: kidney: swelling of kidney and protein storage in hyaline drops; liver: swelling of stellate cells, fatty hepatic degeneration
Frank ³	1978	Yes	hydroxyproline method, histology	a) hydroxyproline concentration after 12 hours and 28 days: no differences between groups	a) lymphnodes: after 12 hours: no histopathological changes in any group b) after 28 days: no significant differences between groups; discrete fibrosis in lymph node-capsules, no vacuolisation of macrophages and no signs of storage in any group
Franke ⁴	1975	No	Histology		After 1 hour: morphologic lesions in proximal kidney tubules
Hölscher ⁵	1968	Yes	Histology		After 1 hour: Distended tubular lumina, no distension in crystalloid group
Hölscher ⁶	1971	Yes	Histology		kidney: after 1 h osmotic nephroses (dilatation of the proximal convoluted tubules and distinctive vacuolisation of tubular cells) in gelatin group, which disappeared after 4d; no visible changes in plasma protein control group
Hölscher ⁷	1968	No	Histology		after 3 hours distended renal tubules
Hölscher ⁸	1970	No	Histology		kidney: after 4hours:osmotic nephroses interpreted as lysosomal uptake of gelatin after 3 days histological normalisation.
Muchmore ¹⁰	1983	No	131-I-labelled gelatin	after 1 day: excretion of 66% of the gelatin, no preference of radioactivity in liver, spleen, heart, lungs and kidneys – interpreted as no detectable organ storage; after 7 days: excretion of 91.5% of administered gelatin	
Ostgaard ¹¹	1996	Yes	125-I-labelled gelatin	after 2 h: 33% of radioactivity was detected in the extravascular space; 23% was found intravascularly, 43% was	

Poralla ¹³	1979	Yes			excreted via urine	kidney: oedema formation in gelatin group; not in albumin group
Schick ¹⁴	2010	Yes	Histology			after 24 hours: Gelatin-treated animals showed vesicles within epithelial cells of the tubulus system and an overall increased injury compared to crystalloid control
Simon ¹⁶	2012	Yes	Histology			after 18 hours kidney showed increase of osmotic nephrosis-like lesions and acute tubular necrosis in the gelatin group compared with Ringer's lactate
Teloh ¹⁸	2013	No	Histology			After 5 hours: vacuolisation of proximal tubular cells in all groups studied (HES and gelatin), MFG group tended to be more affected than HES group
Unger ¹⁹	2006	Yes	Histology			kidney: after 12 hours significantly higher grades of interstitial oedema in both gelatin groups compared to histological controls
Witt ²¹	2014	Yes	Histology			1 week after infusion: no major alterations in renal tissue (such as tubular necrosis, interstitial bleeding, interstitial inflammation, or vacuoles)
Zekorn ²²	1969	No	a+b) hydroxyproline method c+d) I ¹³¹ - and C ¹⁴ - Haemaccel e) C ¹⁴ - Haemaccel		<p>a) after 48h: in dogs 44%; in rats: 55%</p> <p>b) after 24 h: increase of hydroxyproline in spleen, liver and kidneys (up to 20%), no increase after 48 or 72 hours</p> <p>c) after 13 days: total recovery of 90-95%, no permanent storage detected in liver, kidney, heart, spleen or brain</p> <p>d) total excretion in urine: 80%, during 13 days 5.6-7.7% excreted in faeces, during 4 hours: 1% excreted in expired air. Storage in organs was not found.</p> <p>e) after 5 days: total recovery 88%, 82% was recovered in urine, 4.6% in faeces, 1.75% in expired air</p>	

MFG= modified fluid gelatin; OPG= Oxypolygelatin; ULG= urea-linked gelatin; CLP= cecal ligation and puncture

* hydroxyproline constitutes approximately 14.5% of gelatin, but the measurement of hydroxyproline content may not correlate with the concentration of urea-bridged gelatin in blood²³

References for this appendix

1. Bark BP, Persson J, Grande PO. Importance of the infusion rate for the plasma expanding effect of 5% albumin, 6% HES 130/0.4, 4% gelatin, and 0.9% NaCl in the septic rat. *Crit Care Med* 2013;41(3):857-66.
2. Czok G, Traenkner K, Siebert G, Kieckebusch W, Lang K. Biochemische, physiologische und morphologische Untersuchungen über „modifizierte, flüssige Gelatine“ (MFG), ein Blutersatzmittel. *Klinische Wochenschrift* 1959;37(9):511-19.
3. Frank G. Zur Frage der Speicherung von Haemacel in Lymphknotenmakrophagen. Dissertation Giessen 1978.
4. Franke H, Sobotta E, Witzki G, Unsicker K. Function and morphology of isolated rat kidney following cellfree perfusion with various plasmaexpanders (author's transl). *Der Anaesthesist* 1975;24(5):231.
5. Hölscher PDB. Vergleichende funktionelle und lichtmikroskopische Untersuchungen zur Wirkung extremer Blutverdünnung mit Rheomacrodex, Haemacel oder Tufufusin auf die Niere. *Langenbecks Archiv für klinische Chirurgie* 1968;320(2-3):100-10.
6. Hölscher B. Zur langfristigen Wirkung eines einmaligen gleichvolumigen hochdosierten Blutersatzes durch verschiedene kolloidhaltige Infusionslösungen auf die Niere der Ratte. *Langenbecks Archiv für Chirurgie* 1971;328(3):248-57.
7. Hölscher B. Die Wirkung schnellen und massiven Blutersatzes mit kolloidalen Volumenersatzmitteln auf die Niere. *Langenbecks Archiv für klinische Chirurgie* 1968;322(1):1191-94.
8. Hölscher B. Über die Langzeitwirkung eines 50% igen isovolämischen Blutersatzes mit 10% Rheomacrodex in 0, 9% NaCl oder Haemacel auf die Niere. *Langenbeck's Archives of Surgery* 1970;327(1):1038-42.
9. Lutz H, Peter K. Langzeitbehandlung mit Plasmaersatzmitteln. Zeitschrift für die gesamte experimentelle Medizin einschließlich experimentelle Chirurgie 1971;154(3):224-34.
10. Muchmore E, Bonhard K, Kothe N. Distribution and clearance from the body of an oxypolygelatin plasma substitute determined by radioactive tracer study in chimpanzees. *Arzneimittelforschung* 1983;33(11):1552-4.
11. Ostgaard G, Onarheim H. Retention and distribution of polygeline (Haemacel(R)) in the rat. *Acta Anaesthesiologica Scandinavica* 1996;40(1):96-101.
12. Parkins WM, Perlmutter JH, Vars HM. Dextran, oxypolygelatin and modified fluid gelatin as replacement fluids in experimental hemorrhage. *Am J Physiol* 1953;173(3):403-10.
13. Poralla T. Vergleich des Einflusses von Albumin und Haemacel als Kolloid auf die Funktion isoliert perfundierter Rattennieren (Elektrolytausscheidung und Reninsystem). 1979:1-132.
14. Schick MA, Isbary TJ, Schlegel N, Brugger J, Waschke J, Muellenbach R, et al. The impact of crystalloid and colloid infusion on the kidney in rodent sepsis. *Intensive Care Med* 2010;36(3):541-8.

15. Schick MA, Isbary JT, Stueber T, Brugger J, Stumpner J, Schlegel N, et al. Effects of crystalloids and colloids on liver and intestine microcirculation and function in cecal ligation and puncture induced septic rodents. *BMC Gastroenterol* 2012;12:179.
16. Simon TP, Schuerholz T, Huter L, Sasse M, Heyder F, Pfister W, et al. Impairment of renal function using hyperoncotic colloids in a two hit model of shock: a prospective randomized study. *Crit Care* 2012;16(1):R16.
17. Su FH, Wang Z, Cai Y, Rogiers P, Vincent JL. Fluid resuscitation in severe sepsis and septic shock: Albumin, hydroxyethyl starch, gelatin or Ringer's lactate - Does it really make a difference? *Shock* 2007;27(5):520-26.
18. Teloh JK, Ferenz KB, Petrat F, Mayer C, de Groot H. Acid-base and electrolyte status during normovolemic hemodilution with succinylated gelatin or HES-containing volume replacement solutions in rats. *PLoS One* 2013;8(9):e72848.
19. Unger JK, Haltern C, Kobela JB, Francis R, Rossaint R, Grosse-Siestrup C, et al. Hydroxyethyl starch 130 kd/0.4 and albumin improve CVVH biocompatibility whereas gelatin and hydroxyethyl starch 200 kd/0.5 lead to adverse side effects of CVVH in anesthetized pigs. *Shock* 2006;25(5):533-45.
20. Voigtsberger S, Urner M, Hasler M, Z'Graggen BR, Booy C, Spahn DR, et al. Modulation of Early Inflammatory Response by Different Balanced and Non-Balanced Colloids and Crystalloids in a Rodent Model of Endotoxemia. *Plos One* 2014;9(4).
21. Witt L, Glage S, Schulz K, Lichtinghagen R, Simann A, Pape L, et al. Impact of 6% hydroxyethyl starch 130/0.42 and 4% gelatin on renal function in a pediatric animal model. *Pediatric Anesthesia* 2014;24(9):974-79.
22. Zekorn D. Intravascular retention, dispersal, excretion and break-down of gelatin plasma substitutes. *Bibl Haematol* 1969;33:131-40.
23. Mishler JM. Synthetic plasma volume expanders--their pharmacology, safety and clinical efficacy. *Clin Haematol* 1984;13(1):75-92.

Supplementary Table 7: Clinical trial registries

Identifier	country	Type of study	Title	Study fluid	Control fluid	Population	Sample size	Primary outcome	Secondary outcomes	Follow-up	completion date	Results published
NCT02461329	Czech Republic	RCT, double blind	Comparison of the Effects of Gelatine Versus Balanced Crystalloid Solution for Volume Therapy (Gelaring)	Gelofusine	Ringerfundenin	Elective Hip Replacement Surgery	50	Change of coagulation status and platelet function (perioperative)	Blood loss, Renal function (48 hours), Transfusion needs, perioperative complications, mortality	90 day survival status	2016	no
NCT02071524	Italy	RCT	Evaluation of the Effects of Fluid Therapy on Respiratory Mechanics	Gelofusine	Ringer lactate	elective abdominal, thoracic, vascular surgery	40	oxygenation and respiratory mechanics until end of surgery	respiratory complications (acute respiratory failure, pneumonia and ARDS)	28 days (respiratory complications)	Dec: 2015	no
NCT00773110	UK	RCT, double blind	Study of Albumin to Reduce Inflammation Following Surgery	Gelofusine in cardiac pump prime	Albumin 20% in cardiac pump prime	cardiac surgery with cardiopulmonary bypass	232	Time from surgery to intensive care unit discharge	Degree of haemolysis, Haematological and physiological markers of the inflammatory response, Biochemical and physiological markers of organ dysfunction, Haematological markers of the inflammatory response	ICU stay	May 2011, terminated	no
IRCT201210223773N6	Iran	RCT	Comparison of crystalloid and colloid solutions effect on clot formation time and clot firmness	modified Gelatin	crystalloids	upper or lower limbs surgeries	30	Haemostasis	Side effects during and after surgery	1 hour	2013	no
IRCT138803061964N1	Iran	RCT, double blind	Comparison the effects of Gelatin, Ringer and modern hydroxyethyl starch solutions after coronary artery bypass graft	Gelatin	Ringer solution, modern HES 6%	ICU patients after coronary artery bypass graft	98	haemodynamic statue at 6 hours post operation	Volume of urine (ml)	48 hour		Alavi et al ¹

https://www.clinicaltrialsregister.eu/clinical-trials-research/trial/2004-001610-14/AT	Austria	RCT	Colloids in paediatric anaesthesia	Gelofusin	Albumin 5%, HES 130/04 6%	infants and children between 3 and 15 kg BW, undergoing elective major surgery with the need for at least 15 ml/kg intraoperative colloid infusion.	60	Haemostasis	not specified		status unclear (first enrolment 2005)	Unclear
---	---------	-----	------------------------------------	-----------	---------------------------	---	----	-------------	---------------	--	---------------------------------------	---------

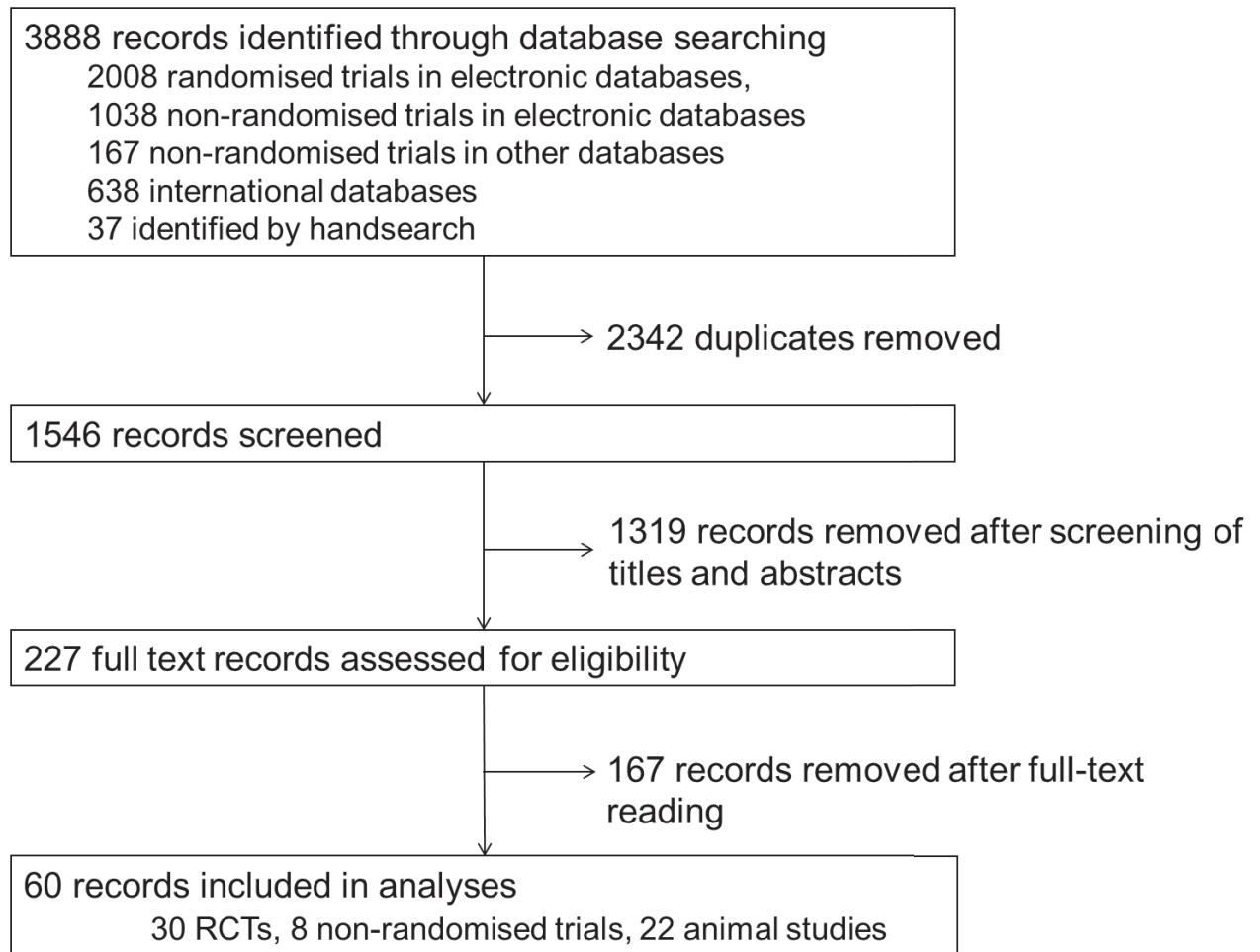
Supplementary Figure legends

Supplementary Figure 1: Flow chart of search and selection process for identification of studies for inclusion

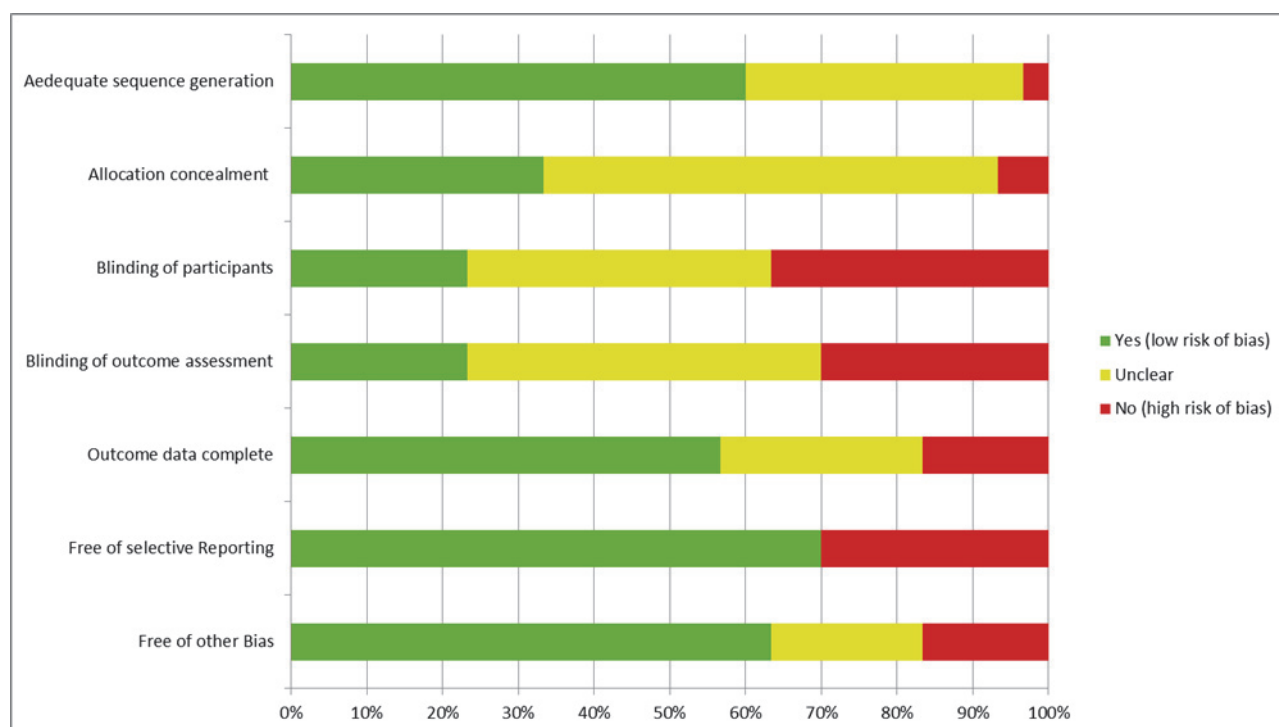
Supplementary Figure 2: Risk of bias in randomised controlled trials

Supplementary Figure 3: Sensitivity analyses assessing the impact of different control fluids on mortality and transfusion exposure

Supplementary Figure 1: Study Flow

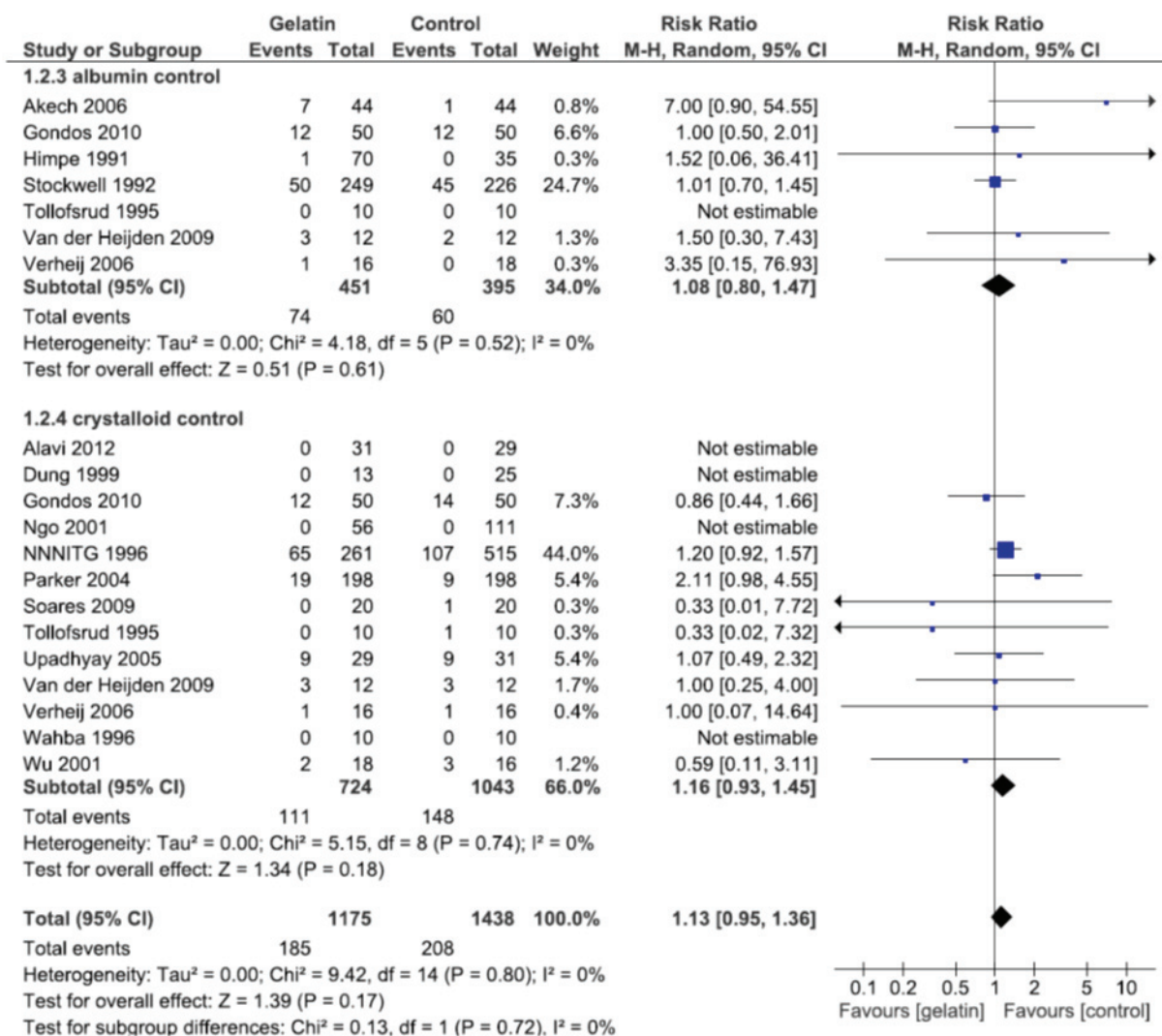


Supplementary Figure 2: Risk of Bias in RCT

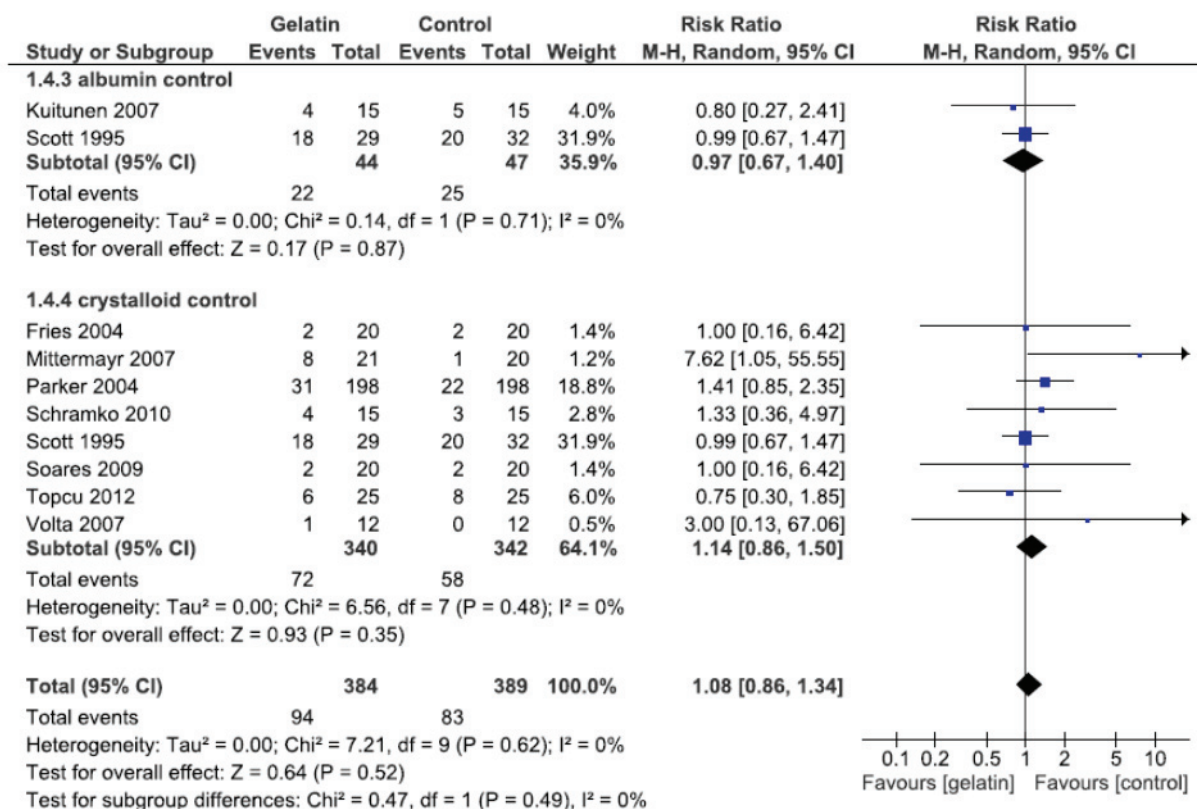


Supplementary Figure 3: Sensitivity analyses

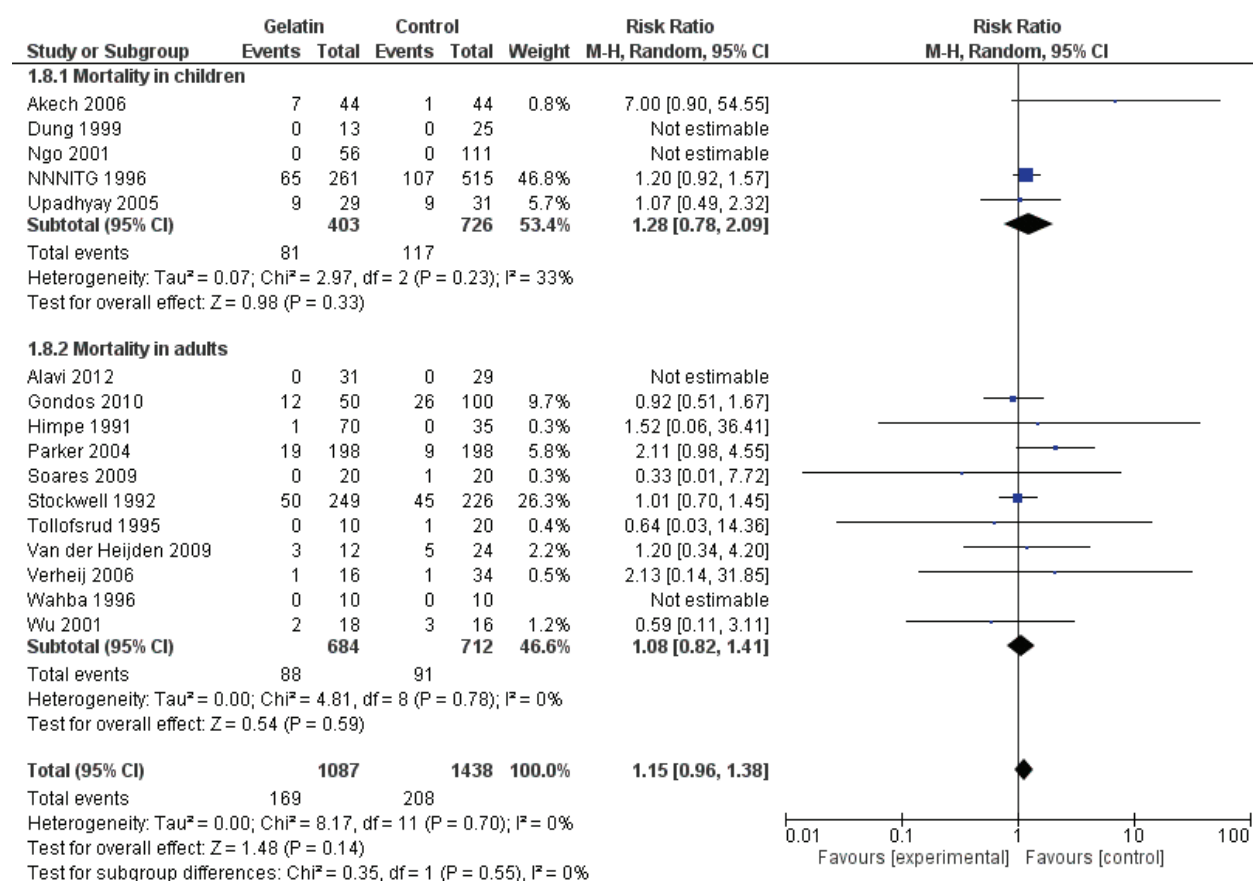
A Mortality by crystalloid or albumin control groups



B Transfusion exposure by crystalloid or albumin control groups

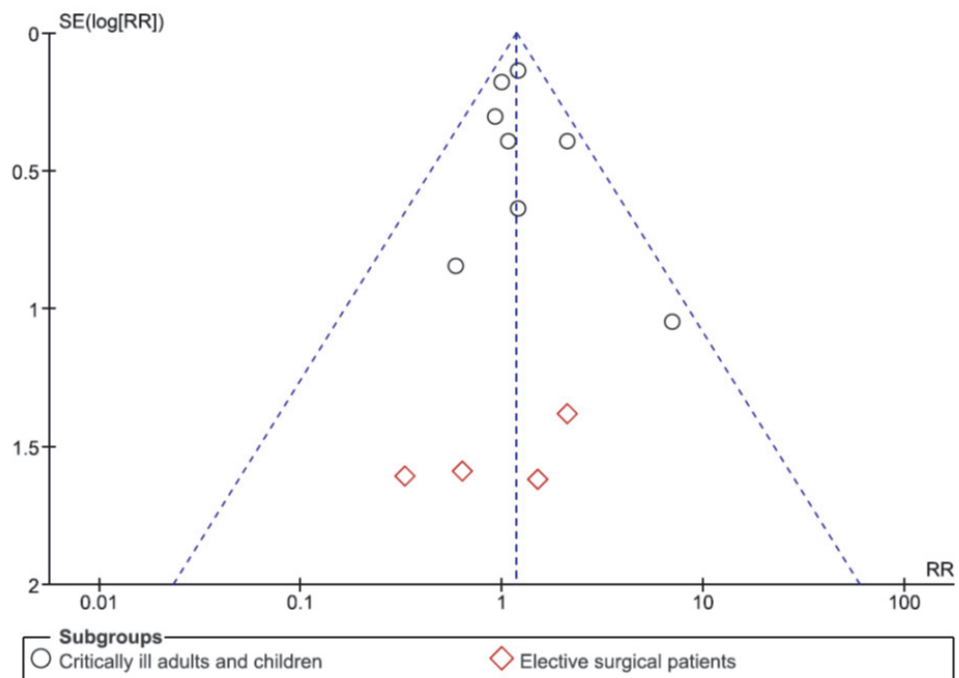


C Mortality in paediatric or adult patients

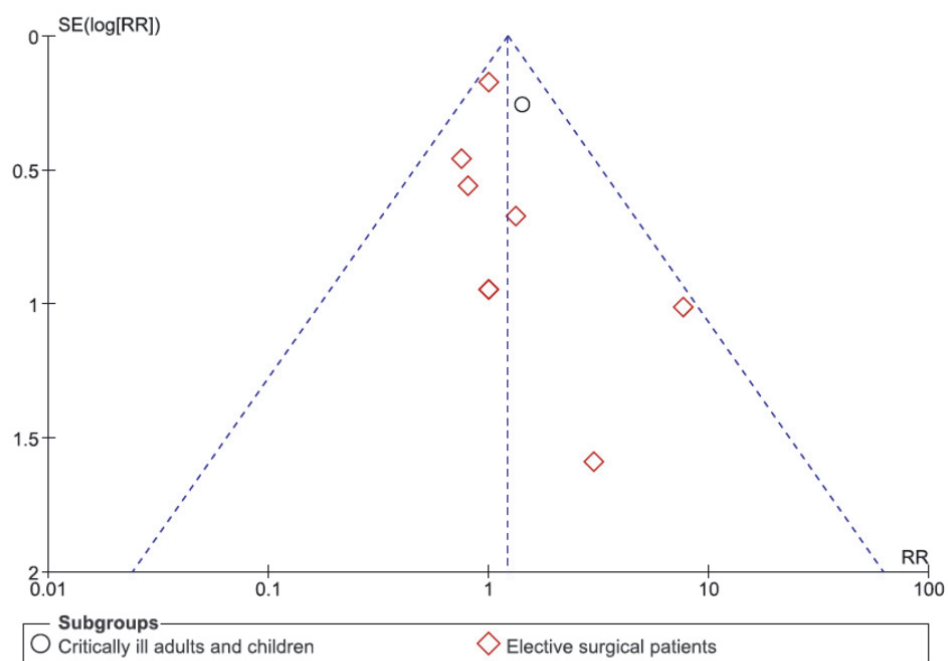


Supplementary Figure 4: Funnel Plots

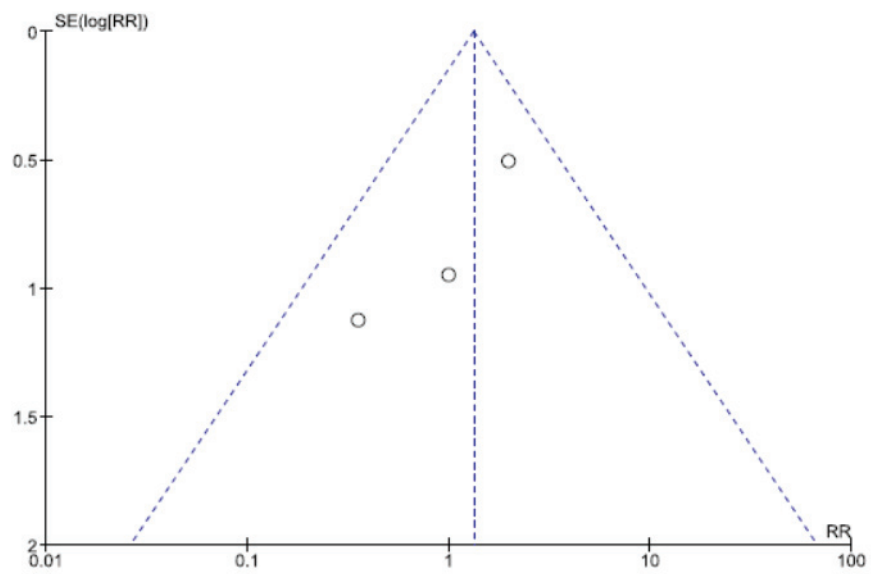
Mortality



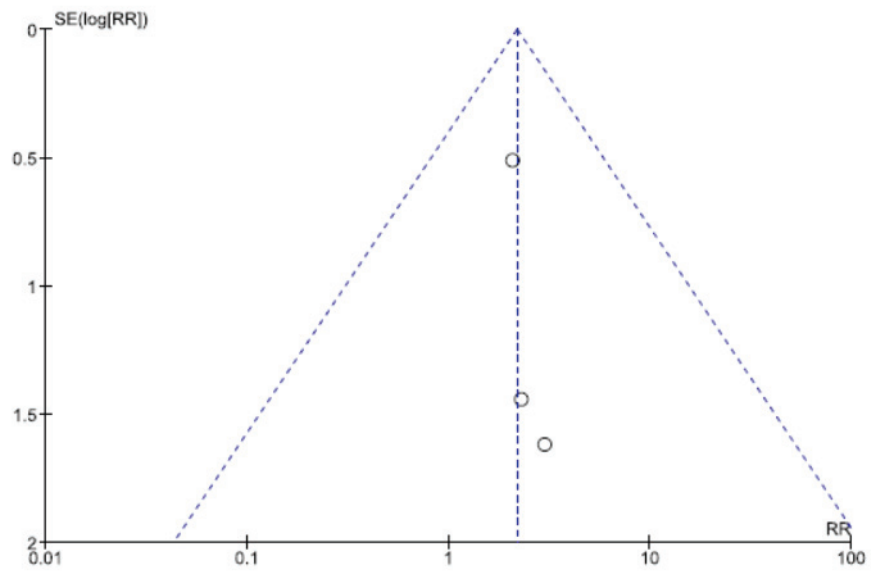
Transfusion exposure



Acute kidney injury



Anaphylaxis



5 DISKUSSION

Die vorliegende Dissertation bietet einen umfassenden Überblick des Forschungsstandes der letzten 60 Jahre über die Sicherheit und Effektivität von Gelatine als Plasmaexpander in der klinischen Verwendung. Es wurde gezeigt, dass der Einsatz von Gelatinelösungen keine verbesserte Effektivität im Sinne einer verbesserten Sterblichkeit oder eines deutlich geringeren Volumenbedarfs mit sich bringt und mit ernstzunehmenden Nebenwirkungen einhergehen kann.

Die Meta-Analyse der RCTs zeigt einen Trend zur erhöhten Mortalität nach Gelatineadministration in der Subgruppe intensivmedizinischer Patienten (RR 1,15 [0,95, 1,40]), während in Studien mit nicht-intensivmedizinischen Patienten kein Trend festzustellen war. Dies könnte darauf hindeuten, dass sich die negativen Effekte von Gelatine auf das Überleben, ähnlich wie Hydroxyäthylstärke, besonders bei Patienten mit höherem Risiko für Versterben und Organdysfunktion zeigen. Um einen Effekt auf das Überleben bei chirurgischen Patienten mit einem geringen Sterberisiko nachzuweisen, sind Studien mit sehr hoher Fallzahl nötig, die bislang nicht durchgeführt wurden. Allerdings ist Vorsicht bei der Interpretation geboten, da die eingeschlossenen RCTs methodische Mängel aufweisen und die Qualität der Evidenz gering ist. Andererseits wird dieses Ergebnis aus der Meta-Analyse von RCTs durch eine nicht-randomisierte, kontrollierte Studie gestützt. Bayer et al. zeigten eine höhere adjustierte Krankenhaussterblichkeit während des Behandlungszeitraums mit Gelatinelösungen im Vergleich zur Behandlung mit Kristalloiden (Bayer et al. 2013). Mit Hilfe der Newcastle-Ottawa-Scale wurde die nicht-randomisierte Studie (mit 6000 Patienten) als qualitativ hochwertige Observationsstudie eingestuft. Jedoch besteht ein Restrisiko für Bias durch die fehlende Randomisierung.

Es zeigte sich ein signifikant erhöhtes Risiko für anaphylaktoide Reaktionen nach Gabe von Gelatinelösungen. Allerdings ist die Aussagekraft der RCTs, welche über Anaphylaxie berichteten aufgrund von methodischen Mängeln und Ungenauigkeiten, sehr gering.

Beobachtet wurden Histamin-assoziierte kardiorespiratorische Komplikationen in chirurgischen Patienten, welche ULG erhielten (Lorenz et al. 1994) oder allergisches Fieber und

Schüttelfrost bei Kindern mit schweren Infektionen nach Erhalt von MFG (Ngo et al. 2001, Akech et al. 2006).

Gelatine-assoziierte Anaphylaxie kann auch als Herz-Kreislauf-Stillstand mit ST-Hebungen einhergehen (Bayer et al. 2015).

Vor dem Hintergrund, dass sich die Nebenwirkungsprofile von Gelatine und HES ähneln und dem Aspekt, dass HES in den Nervenzellen der Haut gespeichert wird (Stander et al. 2014), sollte in zukünftigen Studien auch Pruritus als eine potentielle Nebenwirkung von Gelatine berücksichtigt werden.

Zudem ist bisher wenig bekannt über Kreuzreaktionen zwischen den einzelnen Gelatine-Gruppen oder zwischen Gelatine in Lebensmitteln, intravenösen Flüssigkeiten oder Medikamenten.

Die Meta-Analyse wies eine Tendenz zu einem erhöhten Transfusionsbedarf auf. Außerdem berichteten mehrere Studien über Hypokoagulation als Folge von Gelatineinfusion und Schramko et al. konnte zudem eine dosisabhängige Reaktion nachweisen (Schramko et al. 2010). Die Pathomechanismen der, durch Gelatine verursachten, Gerinnungsstörungen sind bisher nicht vollständig erforscht. Man weiß jedoch, dass Gelatinelösungen die Gerinnungsfaktoren VIII und I sowie den von-Willebrand-Faktor vermindern (Alexander et al. 1975, Levi und de Jonge 2007). Ferner ist die Beeinträchtigung der Trombozytenaktivierung sowie der Bildung von Thrombin und Fibrin zu beachten (Mardel et al. 1998).

Einzig drei RCTs (Stockwell et al. 1992, Upadhyay et al. 2005, Soares et al. 2009), mit insgesamt nur 212 Patienten, berichteten über Nierenversagen. Demgegenüber zeigten vier hochwertige Observationsstudien, welche 9403 Patienten einschlossen, ein erhöhtes Risiko für akutes Nierenversagen oder Nierenersatztherapie während der Behandlungsperioden mit Gelatinelösungen in kritisch kranken, septischen oder herzchirurgischen Patienten (Bayer et al. 2011, Bayer et al. 2012, Yunos et al. 2012, Bayer et al. 2013). Mit der Einstellung der Applikation von Gelatinelösungen oder anderen chloridreichen intravenösen Flüssigkeiten konnte das Risiko für das Auftreten von RIFLE injury und RIFLE failure in kritisch kranken Patienten nahezu halbiert werden (Yunos et al. 2012). Dies wurde von den Autoren als Folge der intravenösen Chlorid-Restriktion gesehen, es könnte jedoch auch der Verzicht auf Gelatine eine Rolle gespielt haben. Dagegen zeigte eine prospektive, randomisiert kontrollierte Studie

(Young et al. 2015), dass gepufferte Kristalloidlösung im Vergleich zu Kochsalzlösung das Risiko für akutes Nierenversagen in Intensivpatienten nicht verringerte. Andererseits werden synthetische Kolloide von proximalen Tubuluszellen der Niere aufgenommen, was zu osmotischen Nephrosen führt (Dickenmann et al. 2008) und die Nierenfunktion beeinträchtigen kann. Neben Tierstudien, welche die Bildung charakteristischer Läsionen durch Gelatinegabe bestätigten, zeigten kontrollierte Studien, dass diese, durch Gelatinelösungen verursachten, Läsionen im Vergleich zur Kontrollgruppe schwerwiegender waren (Hölscher 1968, Hölscher 1971, Frank 1978, Poralla 1979, Ostgaard und Onarheim 1996, Unger et al. 2006, Schick et al. 2010, Simon et al. 2012, Witt et al. 2014).

Die extravaskuläre Speicherung von synthetischen Kolloiden kann für einige der Nebenwirkungen verantwortlich sein. Das extravaskuläre Uptake von Gelatine kann indirekt durch das Eliminationsdefizit (die Differenz der Gelatinewerte in Plasma und Urin) abgeschätzt werden.

Drei kleine klinische Studien (Frawley et al. 1955, Schwartzkopff et al. 1968, Köhler et al. 1978), eine davon an schwerverletzten Soldaten, berichteten über ein Eliminationsdefizit zwischen 17% und 31% innerhalb von 10 bis 12 Stunden nach Gelatineinfusion.

In Ratten verteilte sich 33% der radiomarkierten Gelatine in den Extravasalraum (Ostgaard und Onarheim 1996). Der Anteil der Gelatine, welcher den Intravasalraum verlässt, wird vermutlich sowohl von Zellen des retikuloendothelialen Systems als auch von proximalen Tubuluszellen der Niere aufgenommen. Mehrere kontrollierte und nicht-kontrollierte Tierstudien berichteten über histopathologische Veränderungen durch Speicherung der Gelatine in Leber und Niere (Ostgaard und Onarheim 1996, Schick et al. 2010, Simon et al. 2012). Es ist anzunehmen, dass die Aufnahme von Gelatine in den Nieren oder anderen Organen zum Funktionsverlust dieser Organe führt. Es wurde über Nierenversagen (Bayer et al. 2011, Bayer et al. 2012, Bayer et al. 2013) und frühes Versagen von Lungentransplantaten (McIlroy et al. 2009) in Patienten berichtet, welche Gelatinelösungen erhielten. Jedoch fehlen randomisiert kontrollierten Studien, die diese Beobachtungen belegen können.

Lange Zeit ging man bei der Behandlung von Hypovolämie von einem 3-4-fach benötigten Volumen an kristalloiden Lösungen im Vergleich zu Kolloiden für einen vergleichbaren hämodynamischen Effekt aus (Vincent 1991). Jedoch zeigt unsere Arbeit, dass mit einem

benötigten Volumenverhältnis von 1,4 zu 1 fast ebenso viel Kristalloide wie Kolloide benötigt werden und damit deutlich weniger, als bisher oft postuliert. Zudem konnten wir die Beobachtung anderer Studien, zum Beispiel einer neueren Meta-Analyse (Orbegozo Cortes et al. 2015) bestätigen, dass sich dieses Volumenverhältnis nicht von dem anderer Kolloide unterscheidet. Wie in einer großen, randomisiert kontrollierten Studie berichtet wurde (Finfer et al. 2004), ähneln sich insbesondere die Volumenverhältnisse von Gelatine und Hydroxyäthylstärke. Unser Ergebnis entkräftet die Vorstellung, Kolloide seien insgesamt volumensparend und damit ödemvermeidend und widerlegt insbesondere die Annahme, Gelatine sei ein „schwächeres“ Kolloid als Hydroxyäthylstärke oder Dextran. Neuere physiologische Arbeiten zeigen auf, dass eher die Funktion der endothelialen Glykokalyx und die Absorption ins Lymphsystem einen Einfluß bei dem transkapillären Flüssigkeitsaustausch spielen, als das Vorhandensein von Makromolekülen in Plasmaersatzlösungen (Woodcock und Woodcock 2012).

Die Resultate dieser Arbeit unterscheiden sich von denen älterer Meta-Analysen. Saw et al. betrachteten Hydroxyäthylstärke als Vergleichslösung, jedoch hat HES ähnliche Wirkungen und Nebenwirkungen wie Gelatinelösungen (Saw et al. 2012). Die Cochrane Meta-Analyse identifizierte nur 11 RCTs mit Gelatine (Perel et al. 2013), während die Meta-Analyse von Thomas-Rueddel 15 RCTs einschloß, um das Risiko für Sterblichkeit zu berechnen (Thomas-Rueddel et al. 2012). Unsere Arbeit ist derzeit die aktuellste Meta-Analyse zum Thema. Wir schlossen nicht nur 30 RCTs, sondern auch 8 nicht-randomisierte Studien und 22 Tierversuchsstudien ein. Somit ist die vorliegende Arbeit umfassender und die limitierte Informationskraft der RCTs wird durch nicht-randomisierte Studien und Tierstudien aufgewertet. Dabei konnten durch Gelatinelösungen hervorgerufene Anaphylaxien und Belege für extravaskuläres Uptake identifiziert werden.

Wir recherchierten Daten zur Arzneimittelsicherheit von Gelatine in der Pharmakovigilanz-Datenbank des BfARM, jedoch wurden nur wenige Ereignisse beschrieben. Vorrangig wurde hier die Anaphylaxie thematisiert. Es finden sich dagegen keine Berichte über Nierenversagen oder Blutungskomplikationen. Der Mangel an Dokumentation von Nebenwirkungen ist mit dem von HES vergleichbar (Hartog et al. 2014) und lässt sich einmal durch unzureichende Aufmerksamkeit für den Zusammenhang zwischen Gelatine und den oben beschriebenen Nebenwirkungen erklären sowie dadurch, dass die Gabe von Gelatinelösungen im Notfall, im

Operationssaal oder auf der Intensivstation nicht systematisch als Medikamentengabe in Arztbriefen oder Entlasspapieren dokumentiert wird.

Leider finden sich derzeit keine geplanten klinischen Studien in Studien-Registern, die über die benötigte Qualität verfügen, um über potentielle Nebenwirkungen von Gelatinelösungen zu berichten.

Ausgehend von unseren Ergebnissen, die ein erhöhtes Risiko für Nebenwirkungen vermuten lassen, werden methodisch hochwertige RCTs im Notfall-, Chirurgie- und Intensiv-Setting mit patientenbezogenen Endpunkten, adäquaten Vergleichslösungen und Langzeit-Beobachtungen über mehr als 90 Tage benötigt.

5.1 STÄRKEN UND LIMITATIONEN DER ARBEIT

Die vorliegende Arbeit kann als die bis dato umfassendste und aktuellste Analyse angesehen werden. Eine Stärke ist der Einschluss von sowohl randomisierten als auch nicht-randomisierten Studien an Menschen und Tieren. Die Recherche in globalen Datenbanken schließt Studien im Zeitraum von 1955 bis August 2015 ein. Darüber hinaus wurde die Pharmakovigilanz-Datenbank des BfArM abgefragt sowie vorhandene Register klinischer Studien durchsucht, um bisher nicht publizierte Studien auffindig zu machen und zu integrieren. Die gezielte Betrachtung aller potentieller Nebenwirkungen von Gelatine kann als weitere Stärke der Arbeit angesehen werden.

Auch der Vergleich von Gelatinelösungen mit ausschließlich adäquaten Kontrollflüssigkeiten erhöht die Qualität der Arbeit. Das Bias-Risiko wurde bewertet und die Evidenz der RCTs mittels GRADE-Verfahren eingestuft. Die Qualität nicht-randomisierter Studien wurden mit Hilfe der Newcastle-Ottawa Scale for observational studies valuiert.

Restriktionen dieser Arbeit ergeben sich aus dem Mangel an qualitativ hochwertigen Studien, aus der Heterogenität der Patientengruppen und aus den unterschiedlichen Protokollen der Flüssigkeitsadministration. Oftmals sind die eingeschlossenen Patientenzahlen zu gering, die Beobachtungszeiträume zu kurz oder es fehlt an adäquaten Vergleichslösungen, sodass die Aussagekraft der Ergebnisse beeinträchtigt ist.

6 SCHLUSSFOLGERUNG

Die vorliegende Arbeit evaluiert die Datenlage zu Gelatinelösungen in der Behandlung von Hypovolämie. Trotz jahrzehntelanger klinischer Verwendung von Gelatinelösungen als Plasmaexpander kann die Sicherheit und Effektivität nur unzureichend beurteilt werden.

Mit dieser Übersichtsarbeit wurde gezeigt, dass Gelatinelösungen das Risiko für anaphylaktoide Reaktionen erhöhen. Außerdem gibt es Hinweise auf eine erhöhte Tendenz in Bezug auf Sterblichkeit, Nierenversagen, Blutungskomplikationen und extravaskulärer Speicherung. Insgesamt konnte kein Behandlungsvorteil für Patienten bei der Behandlung mit Gelatinelösungen nachgewiesen werden.

Bis methodisch hochwertige Studien die Sicherheit und Überlegenheit von Gelatine beweisen, sollte auf die klinische Verwendung von Gelatinelösungen verzichtet werden, zumal sicherere und kostengünstigere Alternativen in Form von Kristalloiden verfügbar sind.

7 LITERATUR- UND QUELLENVERZEICHNIS

Akech S, Gwer S, Idro R, Fegan G, Eziefula AC, Newton CR, Levin M, Maitland K. 2006. Volume expansion with albumin compared to gelofusine in children with severe malaria: results of a controlled trial. *PLoS Clin Trials*, 1 (5):e21.

Alderson P, Bunn F, Lefebvre C, Li W, Li L, Roberts I, Schierhout G. 2002. Human albumin solution for resuscitation and volume expansion in critically ill patients. *Cochrane Database Syst Rev*, (1):CD001208.

Alexander B, Odake K, Lawlor D, Swanger M. 1975. Coagulation, hemostasis, and plasma expanders:a quarter century enigma. *Fed Proc*, 34 (6):1429-1440.

Auwerda JJ, Wilson JH, Sonneveld P. 2002. Foamy macrophage syndrome due to hydroxyethyl starch replacement: a severe side effect in plasmapheresis. *Ann Intern Med*, 137 (12): 1013-1014.

Barron ME, Wilkes MM, Navickis RJ. 2004. A systematic review of the comparative safety of colloids. *Arch Surg*, 139 (5):552-563.

Bayer O, Reinhart K, Sakr Y, Kabisch B, Kohl M, Riedemann NC, Bauer M, Settmacher U, Hekmat K, Hartog CS. 2011. Renal effects of synthetic colloids and crystalloids in patients with severe sepsis: A prospective sequential comparison. *Critical Care Medicine*, 39 (6):1335-1342.

Bayer O, Reinhart K, Kohl M, Kabisch B, Marshall J, Sakr Y, Bauer M, Hartog C, Schwarzkopf D, Riedemann N. 2012. Effects of fluid resuscitation with synthetic colloids or crystalloids alone on shock reversal, fluid balance, and patient outcomes in patients with severe sepsis: A prospective sequential analysis. *Critical Care Medicine*, 40 (9):2543-2551.

Bayer O, Schwarzkopf D, Stumme C, Stacke A, Hartog CS, Hohenstein C, Kabisch B, Reichel J, Reinhart K, Winning J. 2015. An Early Warning Scoring System to Identify Septic Patients in the Prehospital Setting: The PRESEP Score. *Acad Emerg Med*, 22 (7):868-871.

Bayer O, Schwarzkopf D, Doenst T, Cook D, Kabisch B, Schelenz C, Bauer M, Riedemann NC, Sakr Y, Kohl M, Reinhart K, Hartog CS. 2013. Perioperative Fluid Therapy With Tetrastarch and Gelatin in Cardiac Surgery-A Prospective Sequential Analysis. *Critical Care Medicine*, 41 (11):2532-2542.

Bayliss W. 1920. The action of gum acacia on the circulation. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 15 (1):29-74.

Bellmann R, Feistritzer C, Wiedermann CJ. 2012. Effect of molecular weight and substitution on tissue uptake of hydroxyethyl starch: a meta-analysis of clinical studies. *Clin Pharmacokinet*, 51 (4):225-236.

Brunkhorst FM, Engel C, Bloos F, Meier-Hellmann A, Ragaller M, Weiler N, Moerer O, Gruendling M, Opper M, Grond S, Olthoff D, Jaschinski U, John S, Rossaint R, Welte T, Schaefer M, Kern P, Kuhnt E, Kiehntopf M, Hartog C, Natanson C, Loeffler M, Reinhart K, German Competence Network S. 2008. Intensive insulin therapy and pentastarch resuscitation in severe sepsis. *New England Journal of Medicine*, 358 (2):125-139.

Bunn F, Trivedi D. 2012. Colloid solutions for fluid resuscitation. *Cochrane Database Syst Rev*, 7:CD001319.

Campbell DH, Koepfli JB, Pauling L, Abrahamsen N, Dandliker W, Feigen GA, Lanni F, Le RA. 1951. The preparation and properties of a modified gelatin (Oxypolygelatin) as an oncotic substitute for serum albumin. *Tex Rep Biol Med*, 9 (2):235-280.

Collins VJ. 1996. *Physiologic and Pharmacologic Bases of Anesthesia*. Williams & Wilkins.

De Jonge E, Levi M, Berends F, Van Der Ende A, Ten Cate J, Stoutenbeek C. 1998. Impaired haemostasis by intravenous administration of a gelatin-based plasma expander in human subjects. *Thrombosis and haemostasis*, 79 (2):286-290.

Dellinger RP, Levy MM, Rhodes A, Annane D, Gerlach H, Opal SM, Sevransky JE, Sprung CL, Douglas IS, Jaeschke R, Osborn TM, Nunnally ME, Townsend SR, Reinhart K, Kleinpell RM, Angus DC, Deutschman CS, Machado FR, Rubenfeld GD, Webb SA, Beale RJ, Vincent JL, Moreno R. 2013. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2012. *Crit Care Med*, 41 (2):580-637.

Dickenmann M, Oettl T, Mihatsch MJ. 2008. Osmotic Nephrosis: Acute Kidney Injury With Accumulation of Proximal Tubular Lysosomes Due to Administration of Exogenous Solutes. *American Journal of Kidney Diseases*, 51 (3):491-503.

Dieterich HJ. 2001. [Colloids in intensive care]. *Anaesthesist*, 50 (1):54-68.

EMA. 2013. PRAC confirms that hydroxyethyl-starch solutions (HES) should no longer be used in patients with sepsis or burn injuries or in critically ill patients. HES will be available in restricted patient populations. Press release October 11th 2013.; 2013.

FDA. 1998. Department of health and Human services, Food and Drug Administration 21 CFR Part 216 [Docket No. 98N-0655]. List of Drug Products That Have Been Withdrawn or Removed From the Market for Reasons of Safety or Effectiveness (Federal Register of April 7, 1978 (43 FR 14743)). Published in the Federal Register: October 8, 1998 (Volume 63, Number 195).

Finfer S, Bellomo R, Boyce N, French J, Myburgh J, Norton R. 2004. A comparison of albumin and saline for fluid resuscitation in the intensive care unit. *N Engl J Med*, 350 (22):2247-2256.

Finfer S, Liu B, Taylor C, Bellomo R, Billot L, Cook D, Du B, McArthur C, Myburgh J. 2010. Resuscitation fluid use in critically ill adults: an international cross-sectional study in 391 intensive care units. *Crit Care*, 14 (5):R185.

Frank G. 1978. Zur Frage der Speicherung von Haemacell in Lymphknotenmakrophagen.

Frawley JP, Artz CP, Howard JM. 1955. Plasma retention and urinary excretion of dextran and modified fluid gelatin in combat casualties - a study in Korea. *Surgery*, 37 (3):384-391.

Gattas DJ, Dan A, Myburgh J, Billot L, Lo S, Finfer S, Committee CM. 2013. Fluid resuscitation with 6% hydroxyethyl starch (130/0.4 and 130/0.42) in acutely ill patients: systematic review of effects on mortality and treatment with renal replacement therapy. *Intensive care medicine*, 39 (4):558-568.

Greaves R. 1949. Blood derivatives and blood substitutes. In: G K, Hrsg. *Blood transfusion*.

Grocott MP, Hamilton MA. 2002. Resuscitation fluids. *Vox Sang*, 82 (1):1-8.

Groeneveld AB, Navickis RJ, Wilkes MM. 2011. Update on the comparative safety of colloids: a systematic review of clinical studies. *Ann Surg*, 253 (3):470-483.

Hartog CS, Natanson C, Sun J, Klein HG, Reinhart K. 2014. Concerns over use of hydroxyethyl starch solutions. *Bmj*, 349:g5981.

HES market sales analysis. 2016. <http://www.imshealth.com/portal/site/imshealth> upon payment.

Hogan J. 1915. The intravenous use of colloidal (gelatin) solutions in shock. *The journal of the American Medical Association*, LXIV (9):721-726.

Hölscher B. 1971. Zur langfristigen Wirkung eines einmaligen gleichvolumigen hochdosierten Blutersatzes durch verschiedene kolloidhaltige Infusionslösungen auf die Niere der Ratte. *Langenbecks Archiv für Chirurgie*, 328 (3):248-257.

Hölscher PDB. 1968. Vergleichende funktionelle und lichtmikroskopische Untersuchungen zur Wirkung extremer Blutverdünnung mit Rheomacrodex, Haemaccel oder Tutofusin auf die Niere. *Langenbecks Archiv für klinische Chirurgie*, 320 (2-3):100-110.

Jacobson SD, Smyth CJ. 1944. Gelatin as a Substitute for Plasma: Observations on Its Administration to Human Beings. *Archives of Internal Medicine*, 74 (4):254-257.

Kastrup M, Carl M, Spies C, Sander M, Markewitz A, Schirmer U. 2013. Clinical impact of the publication of S3 guidelines for intensive care in cardiac surgery patients in Germany: results from a postal survey. *Acta Anaesthesiol Scand*, 57 (2):206-213.

Hrsg. 1978. Die Pharmakokinetik von harnstoffvernetzter „Gelatine“ bei Patienten mit normaler und eingeschränkter Nierenfunktion. 84 Kongreß. Springer.

Laubenthal H. 1997. [BSE and heparin and gelatin preparations]. *Anaesthesist*, 46 (3): 253-254.

Laxenaire MC, Charpentier C, Feldman L. 1994. [Anaphylactoid reactions to colloid plasma substitutes: incidence, risk factors, mechanisms. A French multicenter prospective study]. *Ann Fr Anesth Reanim*, 13 (3):301-310.

Levi M, de Jonge E. 2007. Clinical relevance of the effects of plasma expanders on coagulation. *Seminars in Thrombosis and Hemostasis*, 33 (8):810-815.

Levy MM, Evans LE, Rhodes A. 2018. The surviving sepsis campaign bundle: 2018 update. *Intensive care medicine*, 44 (6):925-928.

Lira A, Pinsky MR. 2014. Choices in fluid type and volume during resuscitation: impact on patient outcomes. *Ann Intensive Care*, 4:38.

Lorenz W, Duda D, Dick W, Sitter H, Doenicke A, Black A, Weber D, Menke H, Stinner B, Junginger T, et al. 1994. Incidence and clinical importance of perioperative histamine release: randomised study of volume loading and antihistamines after induction of anaesthesia. *Trial Group Mainz/Marburg. Lancet*, 343 (8903):933-940.

Lundsgaard-Hansen P. 1969. Treatment of shock with dextrans and gelatins. Effects and side effects. *Vox Sang*, 17 (3):161-193.

Lundsgaard-Hansen P, Tschirren B. 1978. Modified fluid gelatin as a plasma substitute. *Prog Clin Biol Res*, 19:227-257.

Lutz H. 1972. 23. Parenterale Therapie mit Blutersatzmitteln. *Langenbecks Archiv für Chirurgie*, 332 (1):245-252.

Mardel SN, Saunders FM, Allen H, Menezes G, Edwards CM, Ollerenshaw L, Baddeley D, Kennedy A, Ibbotson RM. 1998. Reduced quality of clot formation with gelatin-based plasma substitutes. *Br J Anaesth*, 80 (2):204-207.

McIlroy DR, Pilcher DV, Snell GI. 2009. Does anaesthetic management affect early outcomes after lung transplant? An exploratory analysis. *British Journal of Anaesthesia*, 102 (4): 506-514.

Mitra S, Khandelwal P. 2009a. Are all colloids same? How to select the right colloid? *Indian journal of anaesthesia*, 53 (5):592-607.

Mitra S, Khandelwal P. 2009b. Are all colloids same? How to select the right colloid? *Indian J Anaesth*, 53 (5):592-607.

Myburgh JA, Finfer S, Bellomo R, Billot L, Cass A, Gattas D, Glass P, Lipman J, Liu B, McArthur C. 2012. Hydroxyethyl starch or saline for fluid resuscitation in intensive care. *New England Journal of Medicine*, 367 (20):1901-1911.

Ngo NT, Cao XT, Kneen R, Wills B, Nguyen VM, Nguyen TQ, Chu VT, Nguyen TT, Simpson JA, Solomon T, White NJ, Farrar J. 2001. Acute management of dengue shock syndrome: a randomized double-blind comparison of 4 intravenous fluid regimens in the first hour. *Clin Infect Dis*, 32 (2):204-213.

Nitschmann H, Stoll HR. 1969. Gelatin as starting material for the manufacture of plasma substitute preparations. *Bibl Haematol*, 33:55-74.

Orbegozo Cortes D, Gamarano Barros T, Njimi H, Vincent JL. 2015. Crystalloids versus colloids: exploring differences in fluid requirements by systematic review and meta-regression. *Anesth Analg*, 120 (2):389-402.

Ostgaard G, Onarheim H. 1996. Retention and distribution of polygeline (Haemaccel(R)) in the rat. *Acta Anaesthesiologica Scandinavica*, 40 (1):96-101.

Perel P, Roberts I, Ker K. 2013. *Colloids versus crystalloids for fluid resuscitation in critically ill patients* John Wiley & Sons, Ltd.

Perner A, Haase N, Guttormsen AB, Tenhunen J, Klemenzson G, Åneman A, Madsen KR, Møller MH, Elkjær JM, Poulsen LM. 2012. Hydroxyethyl starch 130/0.42 versus Ringer's acetate in severe sepsis. *New England Journal of Medicine*, 367 (2):124-134.

Poralla T. 1979. Vergleich des Einflusses von Albumin und Haemaccel als Kolloid auf die Funktion isoliert perfundierter Rattennieren (Elektrolytausscheidung und Reninsystem). 1-132.

Reinhart K, Perner A, Sprung CL, Jaeschke R, Schortgen F, Groeneveld ABJ, Beale R, Hartog CS. 2012. Consensus statement of the ESICM task force on colloid volume therapy in critically ill patients. *Intensive Care Medicine*, 38 (3):368-383.

Ring J. 1977. ANAPHYLACTOID REACTION AFTER COLLOID INFUSION. *Fortschritte Der Medizin*, 95 (41):2481-2484.

Saddler JM, Horsey PJ. 1987. The new generation gelatins. A review of their history, manufacture and properties. *Anaesthesia*, 42 (9):998-1004.

Sakr Y, Payen D, Reinhart K, Sipmann FS, Zavala E, Bewley J, Marx G, Vincent JL. 2007. Effects of hydroxyethyl starch administration on renal function in critically ill patients. *Br J Anaesth*, 98 (2):216-224.

Saw MM, Chandler B, Ho KM. 2012. Benefits and risks of using gelatin solution as a plasma expander for perioperative and critically ill patients: a meta-analysis. *Anaesth Intensive Care*, 40 (1):17-32.

Schick MA, Isbary TJ, Schlegel N, Brugger J, Waschke J, Muellenbach R, Roewer N, Wunder C. 2010. The impact of crystalloid and colloid infusion on the kidney in rodent sepsis. *Intensive Care Med*, 36 (3):541-548.

Schmidt-Thome J, Mager A, Schoene HH. 1962. [On the chemistry of a new plasma expander]. *Arzneimittelforschung*, 12:378-380.

Schortgen F, Deye N, Brochard L. 2004. Preferred plasma volume expanders for critically ill patients: results of an international survey. *Intensive Care Med*, 30 (12):2222-2229.

Schramko A, Suojäranta-Ylinen R, Kuitunen A, Raivio P, Kukkonen S, Niemi T. 2010. Hydroxyethylstarch and gelatin solutions impair blood coagulation after cardiac surgery: a prospective randomized trial. *British Journal of Anaesthesia*, 104 (6):691-697.

Schwartzkopff W, Seidel M, Kunkel G, Falck I. 1968. Klinisch-experimentelle Untersuchungen über einen Gelatine-Plasmaexpander unter Berücksichtigung der Nierenhämodynamik bei

Normo-und Hypovolämikern. Zeitschrift für die gesamte experimentelle Medizin einschließlich experimentelle Chirurgie, 147 (3):202-235.

Simon TP, Schuerholz T, Huter L, Sasse M, Heyder F, Pfister W, Marx G. 2012. Impairment of renal function using hyperoncotic colloids in a two hit model of shock: a prospective randomized study. Critical Care, 16 (1).

Soares RR, Ferber L, Lorentz MN, Soldati MT. 2009. [Intraoperative volume replacement: crystalloids versus colloids in surgical myocardial revascularization without cardiopulmonary bypass]. Rev Bras Anesthesiol, 59 (4):439-451.

Stander S, Richter L, Osada N, Metze D. 2014. Hydroxyethyl starch-induced pruritus: clinical characteristics and influence of dose, molecular weight and substitution. Acta Derm Venereol, 94 (3):282-287.

Stockwell MA, Scott A, Day A, Riley B, Soni N. 1992. Colloid solutions in the critically ill - a randomized comparison of albumin and polygeline .2. serum-albumin concentration and incidences of pulmonary-edema and acute-renal-failure. Anaesthesia, 47 (1):7-9.

Striebel HW. 2014. Operative Intensivmedizin: Sicherheit in der klinischen Praxis. Schattauer.

Thomas-Rueddel DO, Vlasakov V, Reinhart K, Jaeschke R, Rueddel H, Hutagalung R, Stacke A, Hartog CS. 2012. Safety of gelatin for volume resuscitation--a systematic review and meta-analysis. Intensive Care Med, 38 (7):1134-1142.

Tourtelotte D, Williams H. 1958. Acylated gelatins and their preparations Google Patents.

Unger JK, Haltern C, Kobela JB, Francis R, Rossaint R, Grosse-Siestrup C. 2006. Hydroxyethyl starch 130 KD/0.4 and albumin improve CVVH biocompatibility whereas gelatin and hydroxyethyl starch 200 KD/0.5 lead to adverse side effects of CVVH in anesthetized pigs. Shock, 25 (5):533-545.

Upadhyay M, Singhi S, Murlidharan J, Kaur N, Majumdar S. 2005. Randomized evaluation of fluid resuscitation with crystalloid (saline) and colloid (polymer from degraded gelatin in saline) in pediatric septic shock

van der Heijden M, Verheij J, van Nieuw Amerongen GP, Groeneveld AB. 2009. Crystalloid or colloid fluid loading and pulmonary permeability, edema, and injury in septic and nonseptic critically ill patients with hypovolemia. *Crit Care Med*, 37 (4):1275-1281.

Verheij J, van Lingen A, Raijmakers PG, Rijnsburger ER, Veerman DP, Wisselink W, Girbes AR, Groeneveld AJ. 2006. Effect of fluid loading with saline or colloids on pulmonary permeability, oedema and lung injury score after cardiac and major vascular surgery. *British journal of anaesthesia*, 96 (1):21-30.

Vincent JL. 1991. The colloid-crystalloid controversy. *Klin Wochenschr*, 69 Suppl 26:104-111.

Wills BA, Dung NM, Loan HT, Tam DT, Thuy TT, Minh LT, Diet TV, Hao NT, Chau NV, Stepniewska K. 2005. Comparison of three fluid solutions for resuscitation in dengue shock syndrome. *New England Journal of Medicine*, 353 (9):877-889.

Witt L, Glage S, Schulz K, Lichtinghagen R, Simann A, Pape L, Suempelmann R. 2014. Impact of 6% hydroxyethyl starch 130/0.42 and 4% gelatin on renal function in a pediatric animal model. *Pediatric Anesthesia*, 24 (9):974-979.

Woodcock TE, Woodcock TM. 2012. Revised Starling equation and the glycocalyx model of transvascular fluid exchange: an improved paradigm for prescribing intravenous fluid therapy. *Br J Anaesth*, 108 (3):384-394.

Young P, Bailey M, Beasley R, Henderson S, Mackle D, McArthur C, McGuinness S, Mehrkens J, Myburgh J, Psirides A, Reddy S, Bellomo R. 2015. Effect of a Buffered Crystalloid Solution vs Saline on Acute Kidney Injury Among Patients in the Intensive Care Unit: The SPLIT Randomized Clinical Trial. *Jama*, 314 (16):1701-1710.

Yunos NM, Bellomo R, Hegarty C, Story D, Ho L, Bailey M. 2012. Association Between a Chloride-Liberal vs Chloride-Restrictive Intravenous Fluid Administration Strategy and Kidney Injury in Critically Ill Adults. *Jama-Journal of the American Medical Association*, 308 (15):1566-1572.

Zarychanski R, Abou-Setta AM, Turgeon AF, Houston BL, McIntyre L, Marshall JC, Fergusson DA. 2013. Association of hydroxyethyl starch administration with mortality and acute kidney injury in critically ill patients requiring volume resuscitation: a systematic review and meta-analysis. *Jama*, 309 (7):678-688.

Ziporyn T. 1985. The Food and Drug Administration: how those regulations came to be. *Jama*, 254 (15):2037-2039, 2043-2036.

8 ANHANG

8.1 DANKSAGUNG

Mein besonderer Dank gilt Frau PD Dr. med. Hartog, für die Ermöglichung dieser Arbeit und ihrer steten Unterstützung im Rahmen der Betreuung meiner Promotion. Außerdem danke ich Angelika Stacke für ihre Hilfe und guten Worte.

Philipp und Birgit - danke für Eure Zeit und offenen Augen.

8.2 EHRENWÖRTLICHE ERKLÄRUNG

Hiermit erkläre ich, dass mir die Promotionsordnung der Medizinischen Fakultät der Friedrich- Schiller-Universität bekannt ist,
ich die Dissertation selbst angefertigt habe und alle von mir benutzten Hilfsmittel, persönlichen Mitteilungen und Quellen in meiner Arbeit angegeben sind,
mich folgende Personen bei der Auswahl und Auswertung des Materials sowie bei der Herstellung des Manuskripts unterstützt haben: Frau PD Dr. med. Christiane Hartog,
die Hilfe eines Promotionsberaters nicht in Anspruch genommen wurde und dass Dritte weder unmittelbar noch mittelbar geldwerte Leistungen von mir für Arbeiten erhalten haben, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen,
dass ich die Dissertation noch nicht als Prüfungsarbeit für eine staatliche oder andere wissenschaftliche Prüfung eingereicht habe und
dass ich die gleiche, eine in wesentlichen Teilen ähnliche oder eine andere Abhandlung nicht bei einer anderen Hochschule als Dissertation eingereicht habe.

Jena, den 24.07.2018

Claudia Möller